

**„Synthesen und Eigenschaften biologisch wirksamer,
enantiomerenreiner Naturstoffe aus der Klasse
der Ellagitannine“**

**Vom Fachbereich Chemie und Chemietechnik
der Universität Paderborn
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -
genehmigte Dissertation**

**Mathias Großer
aus Herford**

Paderborn 2002

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Juni 1998 bis Januar 2002 am Fachbereich für Chemie und Chemietechnik der Universität Paderborn unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Krohn und Herrn PD Dr. K. Khanbabaee angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. K. Krohn für die freundliche Unterstützung dieser Arbeit und seine stete Diskussionsbereitschaft bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn PD Dr. K. Khanbabaee für die interessante Aufgabenstellung sowie für die stete Unterstützung meiner Arbeit bedanken.

Zu tiefem Dank verpflichtet bin ich auch Frau Dr. K. Lötzerich für die Einarbeitung in das Thema.

Für die Bereitstellung der Personal- und Sachmittel bedanke ich mich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Herrn Prof. Dr. K. Krohn danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Außerdem bedanke ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitskreise der Organischen Chemie für die sehr kollegiale Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima in Paderborn. Mein besonderer Dank gilt Frau M. Zukowski für die großzügige Versorgung mit Labormaterial. Für die Aufnahme der zweidimensionalen NMR-Spektren danke ich ganz besonders Herrn Prof. Dr. H. Marsmann und Herrn Dr. K. Steingröver.

Für meine Eltern und meine Schwester Sigrid.

Referent: PD Dr. K. Khanbabaee

Korreferent: Prof. Dr. K. Krohn

Dekan: Prof. Dr. N. Risch

Eingereicht am: 22. Januar 2002

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Februar 2002

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Allgemeines.....	1
1.2.	Klassifizierung der Tannine	2
1.2.	Klassifizierung der Tannine	2
1.3.	Gallotannine	3
1.4.	Ellagitannine.....	4
1.5.	Kondensierte Tannine (Proanthocyanidine).....	7
1.6.	Komplexe Tannine	8
2.	Aufgabenstellung und Zielsetzung	9
3.	Durchführung.....	15
3.1.	Synthese der Grundbausteine	15
3.1.1.	Synthese der Gallussäurederivate.....	15
3.1.2.	Synthese der racemischen Hexabenzoyloxydiphensäurederivate	15
3.1.3.	Racemattrennung der racemischen Hexabenzoyloxydiphensäurederivate.....	18
3.1.4.	Synthese der D-Glucosederivate	22
3.1.5.	Versuch der regioselektiven Benzylierung von <i>o</i> -Nitrobenzyl 4,6- <i>O</i> -benzyliden- β -D-glucopyranosid (47) durch Phasentransferkatalyse	23
3.1.6.	β -Selektive Acylierung der D-Glucosederivate	27
3.1.7.	Synthese von 3,6-Diolderivaten der D-Glucose	28
3.2.	Totalsynthesen biologisch wirksamer Naturstoffe aus der Klasse der Ellagitannine ..	31
3.2.1.	Erste Totalsynthese von Galloyl 2- <i>O</i> -galloyl-4,6- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (65)	31
3.2.2.	Erste Totalsynthese von Galloyl 3- <i>O</i> -galloyl-4,6- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (70)	33
3.2.3.	Abspaltung der <i>o</i> -Nitrobenzylschutzgruppe durch katalytische Reduktion	35
3.2.4.	Erste Totalsynthese von 2,3- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]-D-glucopyranosid (73)	36
3.2.5.	Totalsynthese von <i>Pedunculagin</i> (76)	38
3.2.6.	Versuche zur Synthese von <i>Lagerstannin A</i> (83)	41
3.2.7.	Versuche zur Synthese von <i>Corilagin</i> (84)	44
4.	Zusammenfassung und Ausblicke	47
5.	Experimenteller Teil	49
5.1.	Allgemeines.....	49
5.2.	Synthesevorschriften	49
5.2.1.	Synthese von 3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgallussäure (28).....	49
5.2.2.	Synthese von 3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloylchlorid (29)	50
5.2.3.	Synthese von 3,3',4,4'-Tetra- <i>O</i> -benzylellagsäure (31)	51
5.2.4.	Synthese von <i>rac</i> -2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (19) ...	52
5.2.5.	Synthese von (<i>R</i>)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (19) ...	54
5.2.6.	Synthese von (<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (19)....	55
5.2.7.	Synthese von Methyl 2,3-di- <i>O</i> -benzyl-4,6- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- α -D-glucopyranosid (37), (<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-bis-[6- <i>O</i> -(methyl 2,3-di- <i>O</i> -benzyl- α -D-glucopyranosidyl)]-ester (38) und (<i>R</i>)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-bis-[6- <i>O</i> -(methyl 2,3-di- <i>O</i> -benzyl- α -D-glucopyranosidyl)]-ester (39)	57
5.2.8.	Synthese von <i>o</i> -Nitrobenzyl β -D-glucopyranosid (46).....	60
5.2.9.	Synthese von <i>o</i> -Nitrobenzyl 4,6- <i>O</i> -benzyliden- β -D-glucopyranosid (47)	61

5.2.10.	Synthese von <i>o</i> -Nitrobenzyl 2- <i>O</i> -benzyl-4,6- <i>O</i> -benzyliden- β -D-glucopyranosid (48) und <i>o</i> -Nitrobenzyl 3- <i>O</i> -benzyl-4,6- <i>O</i> -benzyliden- β -D-glucopyranosid (49).....	62
5.2.11.	Synthese von 2- <i>O</i> -Benzyl-4,6- <i>O</i> -benzyliden-D-glucopyranose (55) und 3- <i>O</i> -Benzyl-4,6- <i>O</i> -benzyliden-D-glucopyranose (56).....	64
5.2.12.	Synthese von (3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl) 2- <i>O</i> -benzyl-4,6- <i>O</i> -benzyliden- β -D-glucopyranosid (57).....	67
5.2.13.	Synthese von (3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl) 3- <i>O</i> -benzyl-4,6- <i>O</i> -benzyliden- β -D-glucopyranosid (58).....	68
5.2.14.	Synthese von <i>o</i> -Nitrobenzyl 2,4-di- <i>O</i> -benzyl- β -D-glucopyranosid (60).....	69
5.2.15.	Synthese von (3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl) 2,4-di- <i>O</i> -benzyl- β -D-glucopyranosid (62).....	71
5.2.16.	Synthese von (3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl) 2- <i>O</i> -benzyl-3- <i>O</i> -(3,4,5-tri- <i>O</i> -benzylgalloyl)-4,6- <i>O</i> -benzyliden- β -D-glucopyranosid (59).....	72
5.2.17.	Synthese von (3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl) 2- <i>O</i> -benzyl-3- <i>O</i> -(3,4,5-tri- <i>O</i> -benzylgalloyl)- β -D-glucopyranosid (63).....	74
5.2.18.	Synthese von (3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl) 3- <i>O</i> -benzyl-2- <i>O</i> -(3,4,5-tri- <i>O</i> -benzylgalloyl)-4,6- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (64).....	75
5.2.19.	Synthese von Galloyl 3- <i>O</i> -galloyl-4,6- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (65).....	77
5.2.20.	Synthese von (3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl) 2- <i>O</i> -benzyl-3- <i>O</i> -(3,4,5-tri- <i>O</i> -benzylgalloyl)-4,6- <i>O</i> -benzyliden- β -D-glucopyranosid (67).....	78
5.2.21.	Synthese von (3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl) 2- <i>O</i> -benzyl-3- <i>O</i> -(3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl)-4,6- <i>O</i> -benzyliden- β -D-glucopyranosid (67) und (3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl) 2- <i>O</i> -benzyl-3- <i>O</i> -(3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl)-4,6- <i>O</i> -benzyliden- α -D-glucopyranosid (66).....	80
5.2.22.	Synthese von (3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl) 2- <i>O</i> -benzyl-3- <i>O</i> -(3,4,5-tri- <i>O</i> -benzylgalloyl)- β -D-glucopyranosid (68).....	81
5.2.23.	Synthese von (3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl) 2- <i>O</i> -benzyl-3- <i>O</i> -(3,4,5-tri- <i>O</i> -benzylgalloyl)-4,6- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (69).....	83
5.2.24.	Synthese von Galloyl 3- <i>O</i> -galloyl-4,6- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (70).....	84
5.2.25.	Synthese von <i>o</i> -Nitrobenzyl 4,6- <i>O</i> -benzyliden-2,3- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (71).....	86
5.2.26.	Synthese von <i>o</i> -Nitrobenzyl 2,3- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (72).....	87
5.2.27.	Synthese von 2,3- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]-D-glucopyranosid (73).....	88
5.2.28.	Synthese von <i>o</i> -Nitrobenzyl 2,3;4,6-di- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (74).....	89
5.2.29.	Synthese von 2,3;4,6-Di- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]-D-glucopyranosid (76) (<i>Pedunculagin</i>).....	91
5.2.30.	Synthese von 2,3;4,6-Di- <i>O</i> -[(<i>S</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]-D-glucopyranosid (80).....	92
5.2.31.	Synthese von <i>o</i> -Nitrobenzyl 3,6- <i>O</i> -[(<i>R</i>)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyldiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (85).....	94
6.	Abkürzungen.....	95
7.	Literaturverzeichnis.....	97

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

Als *Metabolismus* bezeichnet man die Gesamtheit der lebensnotwendigen biochemischen Vorgänge beim Auf-, Um- u. Abbau des Organismus bzw. beim Austausch von Stoffen zwischen Organismus und Umwelt. Viele Mikroorganismen produzieren neben den Produkten des Primärstoffwechsels auch Sekundärmetabolite. Während die Primärmetabolite wie Proteine, Kohlenhydrate und Lipide für Leben und Vermehrung der Zellen essentiell sind, spielen die Sekundärmetabolite keine erkennbare Rolle beim Zellwachstum. Die strukturell sehr unterschiedlichen Sekundärmetabolite leiten sich von Verbindungen des Grundstoffwechsels ab. Ihre Synthese ist häufig ein Teil des Differenzierungsprogramms der betreffenden Art und findet meist nur während bestimmter Entwicklungsphasen statt, zum Beispiel in der Idiophase, die auf die logarithmische Wachstumsphase folgt und in der wenig oder kein Wachstum mehr stattfindet. Allgemeine Beispiele für Sekundärmetabolite sind Pigmente, Alkaloide, bei Pflanzen Gummi, Harze, Öle, Fette, bei Mikroorganismen im besonderen Antibiotika oder Mycotoxine. Bei einer Reihe von Sekundärmetaboliten ist der Nutzen für den Produzenten umstritten, in einigen Fällen handelt es sich mit Sicherheit um lichtabsorbierende Verbindungen, Abwehrstoffe oder Regulatoren.

Zu der Klasse der Sekundärmetabolite zählt man auch die große Gruppe der Tannine (frz.: *tannin* = Gerbstoff). Dieser Begriff wurde erstmals 1796 von Seguin im Zusammenhang mit der Eigenschaft der Tannine erwähnt, Tierhäute zu Leder umzuwandeln. Tannine sind polyphenolische Verbindungen pflanzlichen Ursprungs. Die auftretenden Strukturen sind sehr vielfältig und oft sehr charakteristisch für ihre pflanzliche Herkunft. Tannine sind im Holz, in der Rinde, in den Früchten, Blättern und Wurzeln vieler Pflanzen anzutreffen.^[1]

Bei Beobachtungen des Pflanzenmetabolismus konnte oftmals bei pathologischem Befall (z.B. durch Schädlingsbefall) eine erhöhte Tannin-Produktion festgestellt werden. Daher wird angenommen, dass eine biologische Funktion der Tannine im Zusammenhang mit dem Schutz der Pflanze vor Fäulnis oder Schädlingen steht.^[1]

Außer in der Lederherstellung haben die Polyphenole auch breite Anwendung in der Behandlung verschiedenster Krankheitsbilder gefunden. Insbesondere im asiatischen Raum spielen tanninhaltige Pflanzenextrakte schon seit je her in der Naturheilkunde eine große Rolle. Sie werden u.a. als Adstringentien, Antiseptika, Antigerinnungsmittel und Entzündungshemmer eingesetzt.^[2] Aufgrund dieser bekannten biologischen Wirksamkeiten aus der traditionellen

Medizin versucht die moderne Pharmaforschung nun gezielt Wirkstoffforschung zu betreiben. Dies führte dazu, dass eine große Anzahl von Tanninen isoliert und charakterisiert wurde in pharmakologischen Tests auf ihre biologischen Eigenschaften hin untersucht wurde. So sind einige Tannine in der Lage selektiv Enzyme zu inhibieren, welche die HIV-Replikation regeln oder welche für die Entstehung bestimmter Tumorarten verantwortlich sind.^[2, 3, 4]

1.2. Klassifizierung der Tannine

Die Klasse der Tannine umfaßt mehr als 1000 bislang charakterisierte Naturstoffe. Aufgrund der enormen Strukturvielfalt werden die Tannine allgemein in vier Gruppen unterteilt: Gallotannine, Ellagitannine, komplexe und kondensierte Tannine.^[2,5,6,10] Gallotannine und Ellagitannine repräsentieren dabei den weitaus größten Teil der bislang gefundenen Vertreter der Tannine. Das charakteristische Strukturmerkmal aller Tannine der ersten drei Gruppen ist das Vorhandensein einer oder mehrerer Polyoleinheiten und einer oder mehrerer Polyphenoleinheiten.

Die Polyoleinheiten der Tannine werden normalerweise von der D-Glucose (**2**) gebildet. Sehr viel seltener findet man auch Tannine, deren Polyoleinheiten von anderen Polyolen wie z.B. der D-Hamamelose (**3**), der Shikimisäure (**4**), der Chinasäure (**5**), dem *scyllo*-Quercitol (**6**) oder dem *proto*-Quercitol (**7**) gebildet werden (s. Abb. 2). Die Polyphenoleinheiten der Tannine werden ausschließlich von der Gallussäure (**1**) gebildet, die nach der Veresterung mit dem Polyol diverse oxidative Kupplungen, z.B. C-O- oder C-C-Kupplungen, eingehen können. Während Galloyl-Galloyl-Kupplungen (C-C) intramolekular ablaufen, findet eine C-O-Kupplung intermolekular zwischen zwei Tanninen statt.

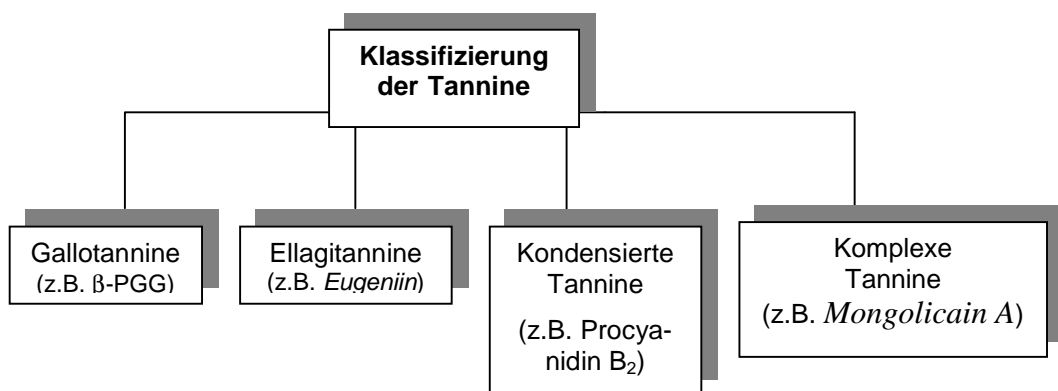


Abb. 1: Klassifizierung der Tannine.^[5]

1.3. Gallotannine

Die strukturell einfachsten Tannine sind die Gallotannine. Vertreter dieser Klasse zeichnen sich u.a. dadurch aus, dass sie eine Polyoleinheit besitzen, in der Regel eine Glycosyleinheit, deren Hydroxyfunktionen teilweise oder vollständig mit Gallussäure (**1**) verestert sind. Eine Differenzierung der Gallotannine kann u.a. durch ihre Glycosyleinheit vorgenommen werden. Die meisten Gallotannine weisen eine D-Glucosyleinheit auf, die von der D-Glucose (**2**) gebildet wird.^[2,7]

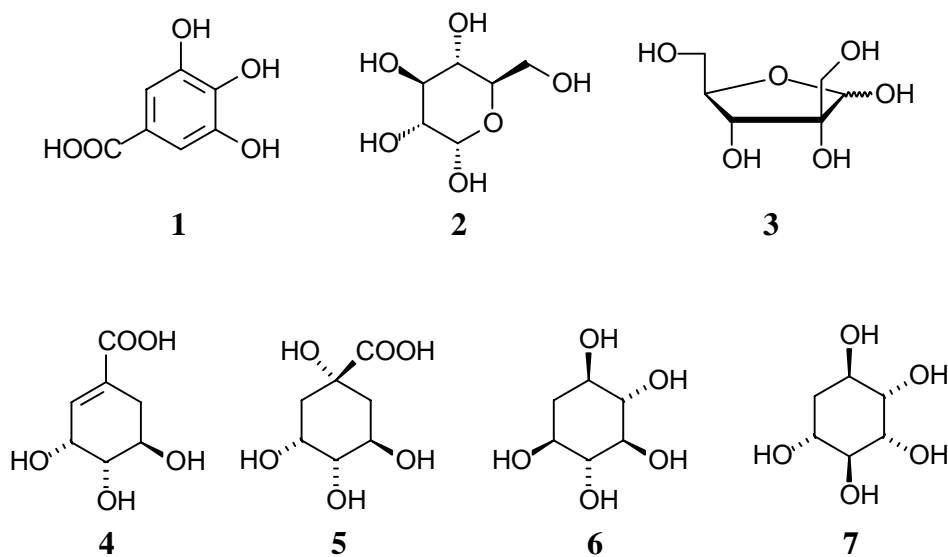


Abb. 2: Wichtige Bausteine zur Biosynthese von Gallotanninen.

Typische Vertreter der Gallotannine sind z.B. die beiden Naturstoffe 2,3,4,6-Tetra-*O*-galloyl-D-glucose (**8**) und 1,2,3,4,6-Penta-*O*-galloyl- β -D-glucose (**9**). Sie stellen wichtige Intermediate in der Biosynthese der Tannine dar.^[6] Diese beiden Verbindungen können aus vielen Pflanzenextrakten isoliert werden, außerdem sind sie auch bereits synthetisch zugänglich.^[8]

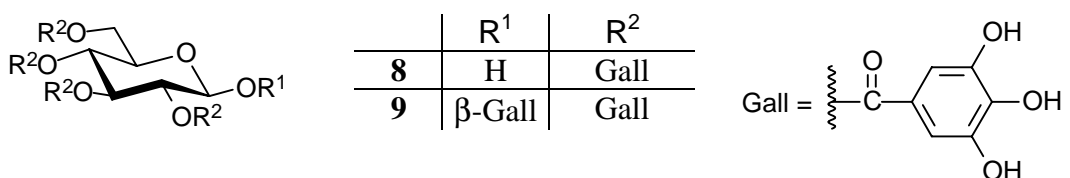


Abb. 3: 6-Tetra-*O*-galloyl-D-glucose (**8**) und Penta-*O*-galloyl- β -D-glucose (**9**).

Bei einigen Vertretern aus der Gallotannin-Klasse wird durch weitere Veresterungsreaktionen zwischen Gallussäure (**1**) und einem glycosidischen Galloylester (die Veresterung erfolgt in *meta*-Position) ein erhöhter Kondensationsgrad durch die Bildung sogenannter *meta*-Depside erreicht.^[6,9,10]

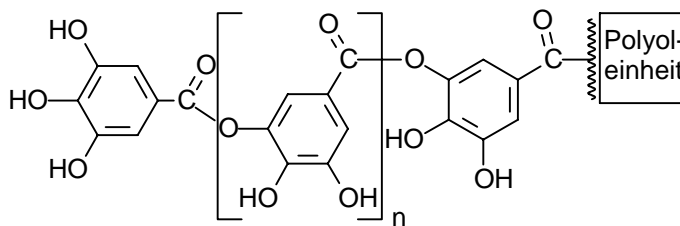


Abb. 4: *Meta*-depsidische Struktureinheit ($n = 0-4$).

1.4. Ellagitannine

Über 500 Vertreter der Ellagitannine wurden bisher isoliert und charakterisiert.^[11] Ellagitannine besitzen im Vergleich zu den Gallotanninen einen komplexeren Molekulaufbau. Hauptstrukturmerkmale sind hier die **Hexahydroxydiphenoleinheiten** (HHDP-Einheiten), die durch oxidative Kupplung zweier an D-Glucose geknüpfter Galloyleinheiten gebildet werden. Bei der Polyoleinheit handelt es sich meistens um eine D-Glucosyleinheit, die mit einer oder zwei HHDP-Einheiten verestert ist (s. Abb. 6). In einigen Fällen kann die Polyoleinheit auch über drei Esterbrücken mit der Polyphenoleinheit verknüpft sein (s. **11** in Abb. 5). Die Differenzierung in Bezug auf das Polyol bei der Klassifizierung der Ellagitannine kann formal in vier Unterklassen vorgenommen werden (s. Abb. 5).^[2, 12]

Eine weitere Ursache für die große Strukturvielfalt der Ellagitannine liegt u.a. in der großen Anzahl unterschiedlicher Substituenten am jeweiligen Grundkörper. Neben den einzähnigen Substituenten wie z. B. der Galloyleinheit (s. Abb. 3) oder der *meta*-depsidisch verknüpften oligomeren Galloyleinheit (s. Abb. 4) stellen die zwei- bzw. mehrzähnigen Substituenten ein Hauptcharakteristikum dieser Naturstoffklasse dar. Der am häufigsten auftretende Substituent ist die bereits erwähnte Hexahydroxydiphenoleinheit. Die HHDP-Einheit kann wiederum in zwei enantiomeren Formen, der (*S*)- oder (*R*)-Form vorliegen, weil die freie Drehbarkeit entlang der Biarylachse durch die *ortho*-ständigen Substituenten erheblich erschwert ist (s. Abb. 5).

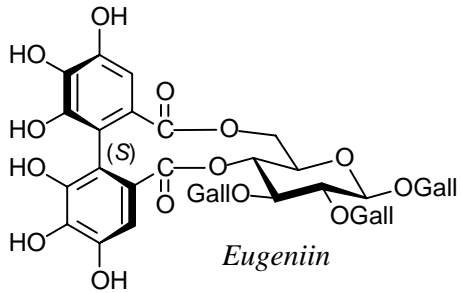
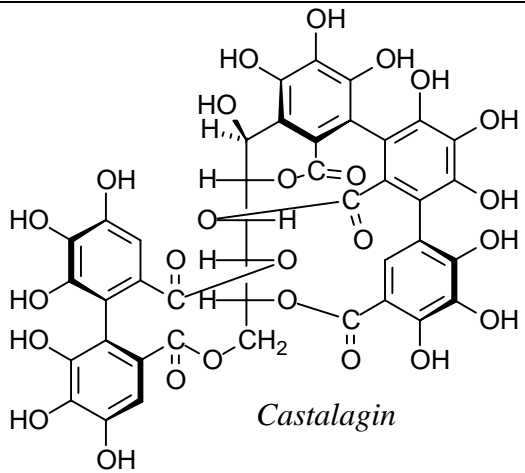
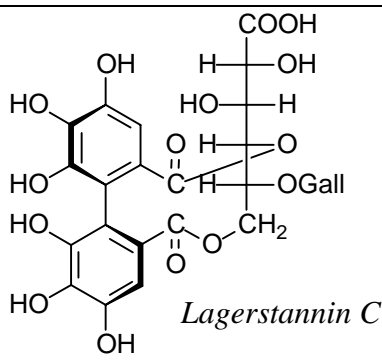
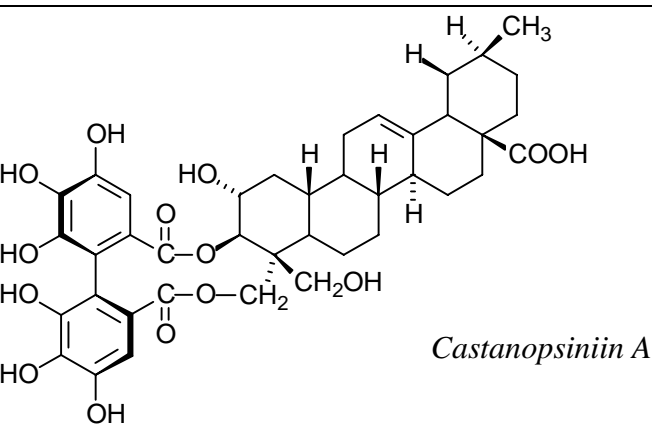
Strukturmerkmal der Unterklasse	Beispiel
<p>Ellagitannine mit D-Glucose als Polyol, z. B. <i>Eugeniin</i> (10).</p>	 <p><i>Eugeniin</i></p>
<p>C-glycosidische Ellagitannine mit einem offenkettigen, von der D-Glucose abge- leiteten Grundkörper, z. B. <i>Castalagin</i> (11)^[2]</p>	 <p><i>Castalagin</i></p>
<p>Ellagitannine, die ein D-Gluconsäure- gerüst als Polyol enthalten, z.B. <i>Lagerstannin C</i> (12)^[12]</p>	 <p><i>Lagerstannin C</i></p>
<p>Ellagitannine, die eine Triterpenoid- Struktureinheit besitzen, z. B. <i>Castanopsiniin A</i> (13)^[2]</p>	 <p><i>Castanopsiniin A</i></p>

Abb. 5: Unterteilung der Ellagitannine bezüglich ihres Polyols.

Weitere wichtige Substituenten neben der HHDP-Einheit sind u.a. die Valoneoyl-, Sanguisorboyl-, Dehydrohexahydroxydiphenyl-, Chebuloyl-, Gallagyl- und die Elaeocarpusoyleinheit (s. Abb.6).^[5]

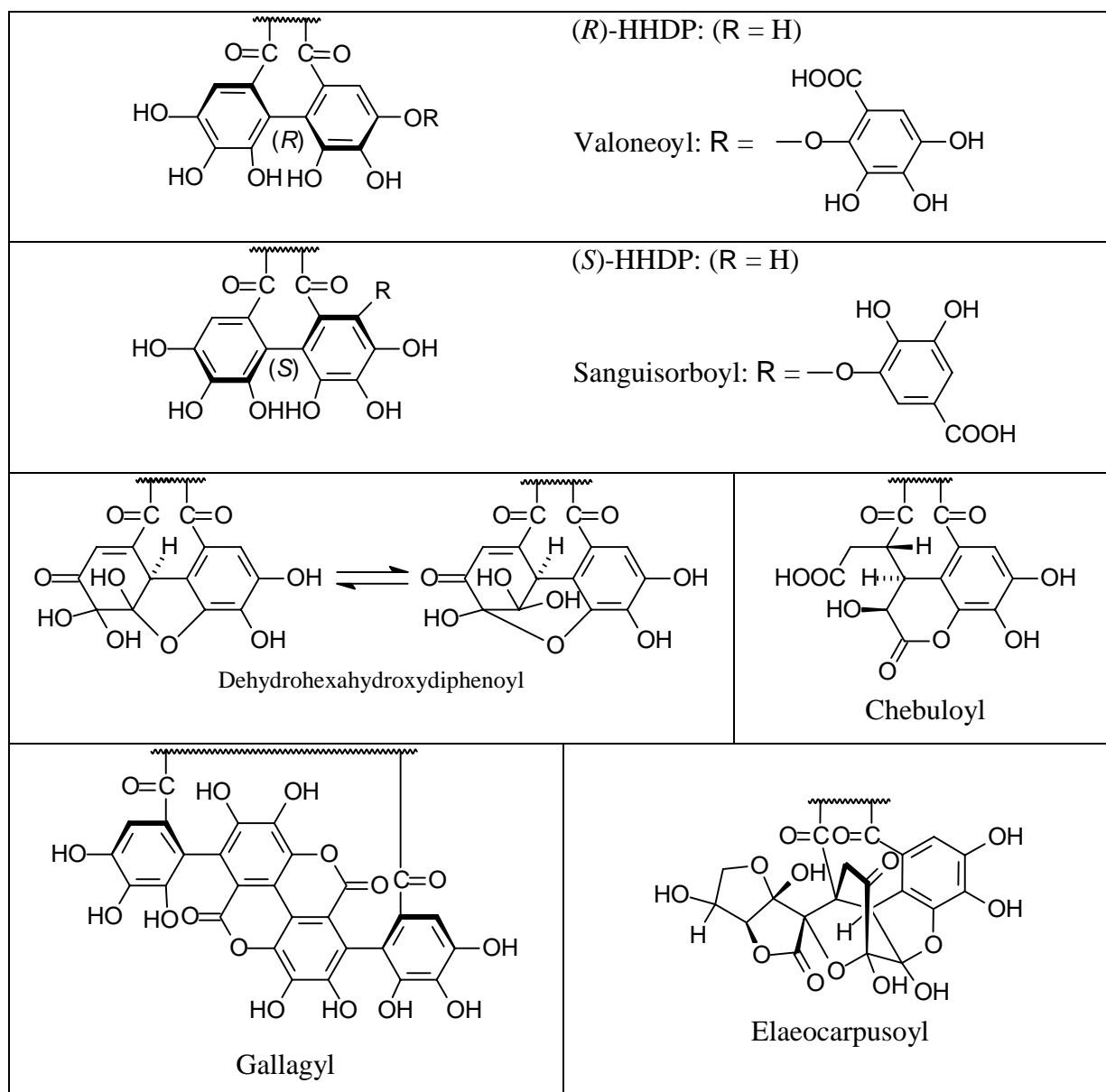
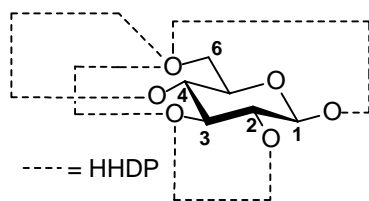


Abb. 6: Überblick über die wichtigsten Substituenten bei den Ellagitanninen.

Außerdem spielen die unterschiedlichen Verknüpfungsmodi zwischen Polyol und mehrzähligen Substituenten insbesondere im Fall der HHDP-Einheiten eine große Rolle, weil die Verknüpfung nur an ganz bestimmten Positionen des Polyols unter Einbeziehung der Konformation des Zuckers möglich ist. Im Fall der Ellagitannine mit D-Glucoseeinheit sind am häufigsten Veresterungen mit HHDP-Einheiten in der 2,3- und 4,6- bzw. in der 2,4- und 3,6-Position der D-Glucose anzutreffen (s. Abb. 7).



Pos.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-6
C-1					
C-2					
C-3		(S)/(R) ^[6]			
C-4		(R) ^[6]	(R) ^[13]		
C-6	(S) ^[14]		(R) ^[15]	(S)/(R) ^[6]	

Abb. 7: Denkbare und bisher bekannte Verknüpfungsmodi von D-Glucose und HHDP-Einheit (ohne Berücksichtigung der Konformation des Zuckergerüsts).

1.5. Kondensierte Tannine (Proanthocyanidine)

Die Klasse der kondensierten Tannine (Proanthocyanidine) besteht aus Oligomeren und Polymeren, deren monomere Grundbausteine von unterschiedlichen Naturstoffen der Polyhydroxyflavan-3-ol-Klasse gebildet werden (s. Abb. 8).^[6,10]

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Verbindung	R ¹	R ²	R ³
Catechin	OH	OH	H	Epicatechin	OH	H	OH
Gallocatechin	OH	OH	OH	Epigallocatechin	OH	OH	OH
Afzelechin	OH	H	H	Epiafzelechin	H	H	OH
Fisetinidol	H	H	OH	Epicatechin-3-O-gallat	H	OH	Gall
Robinetinidol	H	OH	OH	Epigallocatechin-3-O-gallat	OH	OH	Gall

Abb. 8: Vertreter der monomeren Grundbausteine der kondensierten Tannine.

Die Proanthocyanidine werden durch sukzessive Kondensation der Einzelbausteine aufgebaut, wobei ein Polymerisationsgrad von zwei bis 50 und auch größer erreicht werden kann. Die einzelnen Einheiten werden dabei immer über die Positionen C-4 des ersten Grundbausteins mit C-6 oder C-8 des zweiten Monomers usw. verknüpft.^[10] Die Position C-2 der monomeren Struktureinheiten dieser Substanzklasse besitzt üblicherweise (R)-Konfiguration, entsprechende (S)-konfigurierte Vertreter sind sehr selten.^[6,10]

1.6. Komplexe Tannine

Die Struktur eines komplexen Tannins setzt sich aus einer Gallotannin- oder Ellagitannineinheit und einer Catechineinheit zusammen. Ein Vertreter dieser Substanzklasse ist z. B. das *Mongolicain A* (**14**).^[2,10]

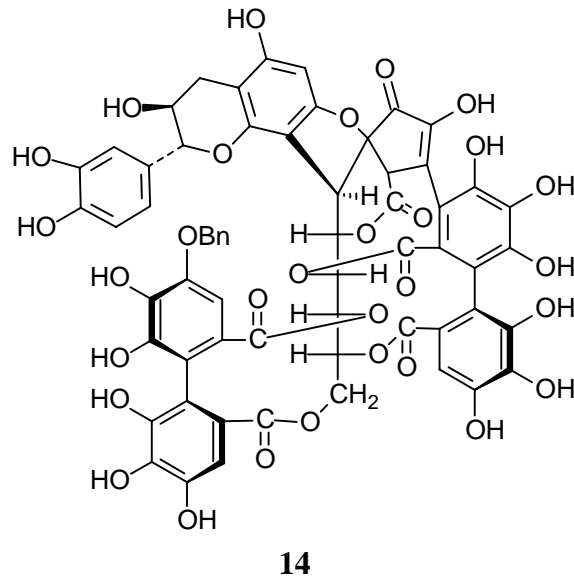


Abb. 9: *Mongolicain A* (**14**) als ein Vertreter der komplexen Tannine.

2. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Bei vielen Pflanzenextrakten, die in der traditionellen Medizin eingesetzt werden, sind Tannine als wirkspezifische Bestandteile bekannt.^[6] Ihnen wird ein hohes pharmakologisches Wirkungspotential zugeschrieben. Die Pharmaforschung hat daher bereits eine Vielzahl von Tanninen auf ihre Wirkungen hin untersucht, u.a. in der Antitumor-^[3] und der AIDS-Forschung.^[4] Sie kommen daher für künftige wirkungsvolle Medikamente in der modernen Medizin in Frage.

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung neuer Synthesen von interessanten und insbesondere biologisch wirksamen Ellagitanninen. Außerdem sollen auch Optimierungen bereits bekannter Syntheseschritte untersucht werden. Die Zielmoleküle sollen formal aus den drei Grundbausteinen D-Glucose, Hexahydroxydiphensäure und Gallussäure aufgebaut werden (s. Abb. 10).

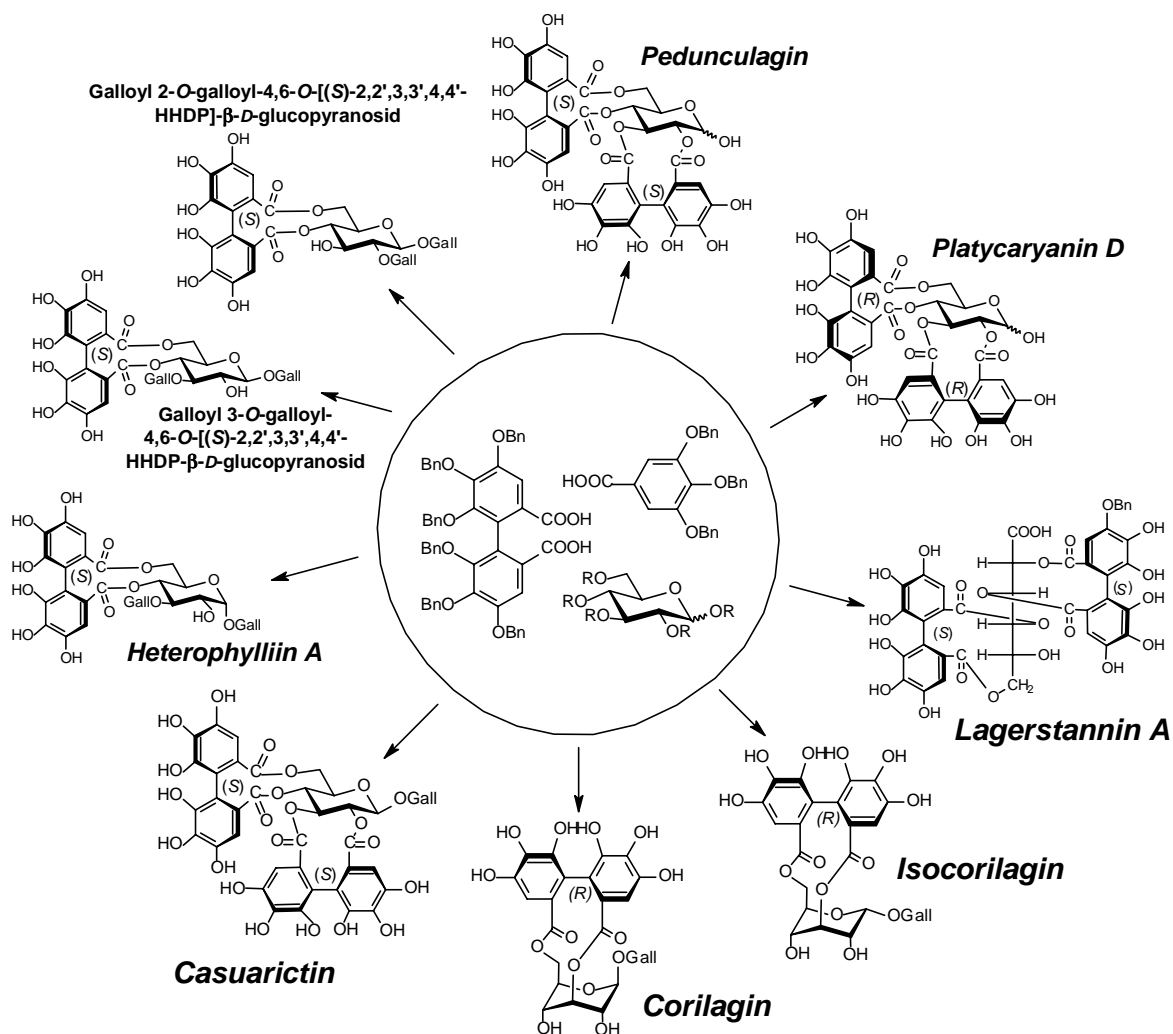


Abb. 10: Beispiele interessanter Syntheseeziele aus der Klasse der Ellagitannine.

Alle Bausteine müssen aufgrund der Vielzahl freier Hydroxygruppen in geschützter Form eingesetzt werden. Außerdem sollen alle chiralen Bausteine nach Möglichkeit enantiomerenrein eingesetzt werden, um komplizierte Produktgemische und somit mögliche Trennprobleme von vornherein auszuschließen oder zu minimieren. Besonders wünschenswert in diesem Zusammenhang wäre die zur Verfügungstellung der enantiomerenreinen Hexabenzoyloxydiphenylsäure (**19**).

Auch die Gallussäure wird als benzylgeschützter Baustein eingesetzt. Zu den schwierigsten Aufgaben wird die Synthese geeigneter Zuckerbausteine zählen. Zentrale Reaktionen sind dann jeweils die Umsetzungen der enantiomerenreinen (*R*)- bzw. (*S*)-Hexabenzoyloxydiphenylsäure (**19**) mit einem geeigneten Zucker nach *Steglich*-Veresterung,^[7,16] in der jeweils der cyclische Diester aufgebaut werden soll. Besonders geeignet hierfür sind entsprechend funktionalisierte 2,3-, 3,6- und 4,6-Diolderivate der D-Glucose. Letzter Schritt in der Totalsynthese wird in aller Regel das komplette Entschützen sein (s. Abb. 11).

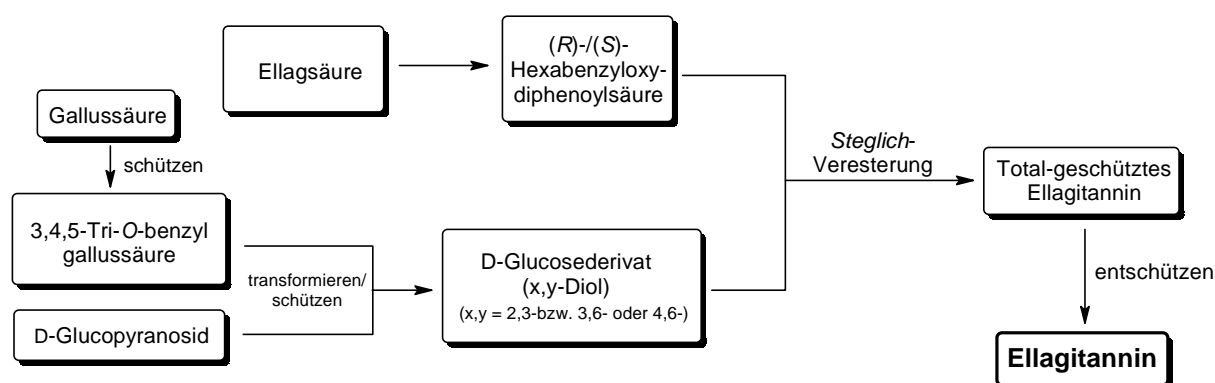


Abb. 11: Allgemeine Synthesestrategie für die Ellagitanninsynthese.

Bisherige Syntheseerfahrungen auf dem Gebiet der Ellagitannine beruhen immer nur auf Vertretern mit der thermodynamisch stabilen 4C_1 -Konformation des D-Glucosekerns.^[18] Je nach Verknüpfung der HHDP-Einheit kann die D-Glucose jedoch in unterschiedlichen Konformationen vorliegen. Ellagitannine mit der 1C_4 -Konformation konnten bisher noch nicht synthetisiert werden (s. Abb. 12).

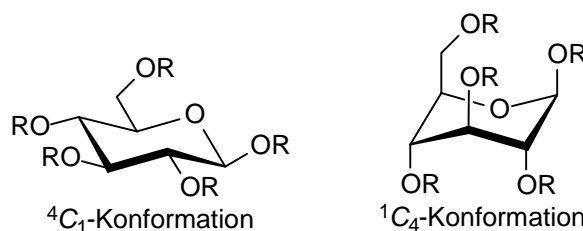


Abb. 12: Beispiele für Konformationen der D-Glucose.

Für die praktische Durchführung von Ellagitanninsynthesen kann man grundsätzlich zwei unterschiedliche, bisher bekannte Strategien ins Auge fassen, die sich mit dem Aufbau der HHDP-Einheit an einem Polyol befassen.^[14,18]

Bei der ersten Methode nach Feldman kann die HHDP-Einheit diastereoselektiv durch oxidative Kupplung benachbarter Galloylgruppen in Gegenwart von Bleitetraacetat durchgeführt werden. Als Beispiel sei die Synthese von *Tellimagrandin I* erwähnt (s. Abb. 13). Die Cyclisierungsvorstufe **16** ist, ausgehend vom Benzyl 4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**15**), in vier Stufen zugänglich. Die sich anschließende Umsetzung mit Bleitetraacetat in abs. Dichlormethan führt zu dem vollständig geschützten Naturstoff **17** in 73%iger Ausbeute. Nach Entfernen der Schutzgruppen durch Hydrierung mit Hilfe von Pd-C/H₂ erhält man den Naturstoff **18** in 73%iger Ausbeute.^[20] Auf analoge Weise konnte Feldman außerdem bereits die Ellagitannine *Sanguin H-5*,^[11] *Pedunculagin* (**76**)^[20] und das dimere *Coriariin A*^[21] synthetisieren.

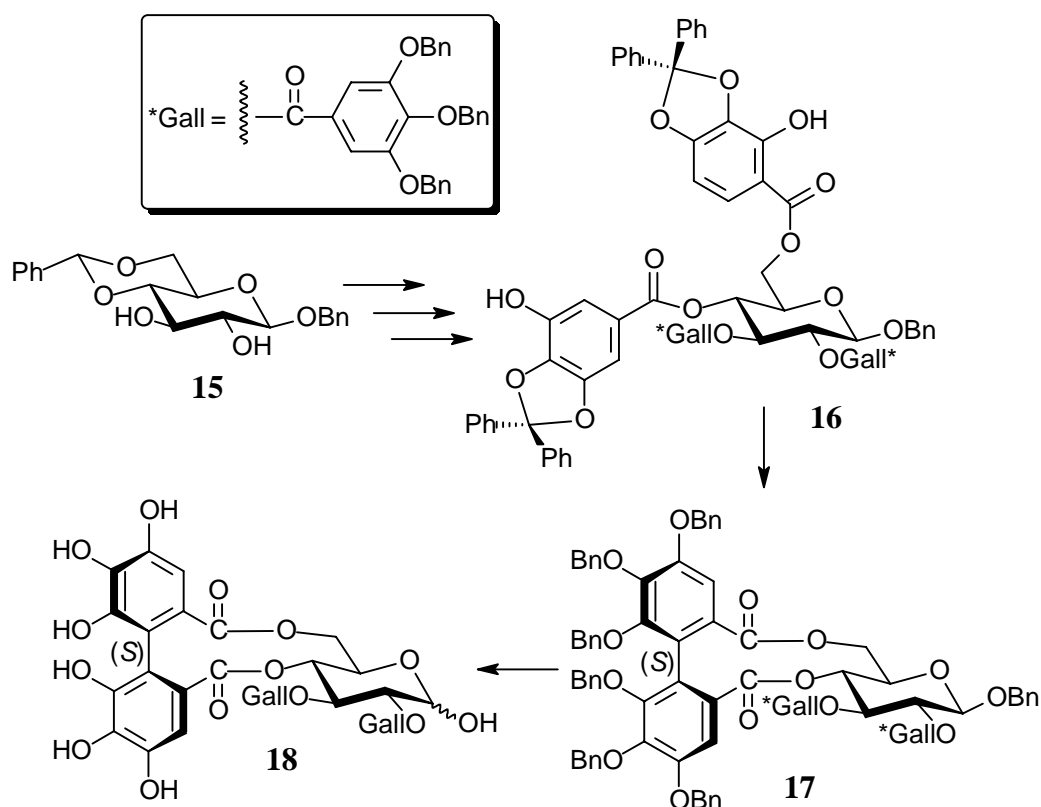


Abb. 13: Synthese von *Tellimagrandin I* (**18**) als Beispiel für die Feldman'sche Strategie.

Eine weitere Methode für den Aufbau von Ellagitanninen bietet die Acylierung entsprechend funktionalisierter Zuckerbausteine durch Umsetzung mit *rac*-Hexabenzyloxydiphensäure (*rac*-HBODS,**19**). Ein Beispiel hierfür ist die Synthese von *Strictinin* (**23**)^[22] (s. Abb. 14). Die durch eine Steglich-Veresterung von *rac*-**19** mit dem Diol **20** erhaltene Zwischenstufe **21** wurde mit UV-Licht bestrahlt und die aus dieser Reaktion resultierende Vorstufe **22** anschließend entschützt, wobei der Naturstoff **23** in 90%iger Ausbeute erhalten werden konnte.

Auf ähnliche Weise konnten u.a. die Ellagitannine *Gemin D* und *Hippomanin A*^[23] synthetisiert werden. Diese Methode stellt eine schutzgruppenoptimierte Variante der Itoh'schen Methode dar.^[17] Die Einführung der Benzylschutzgruppe ging im wesentlichen auf Schmidt zurück.^[24]

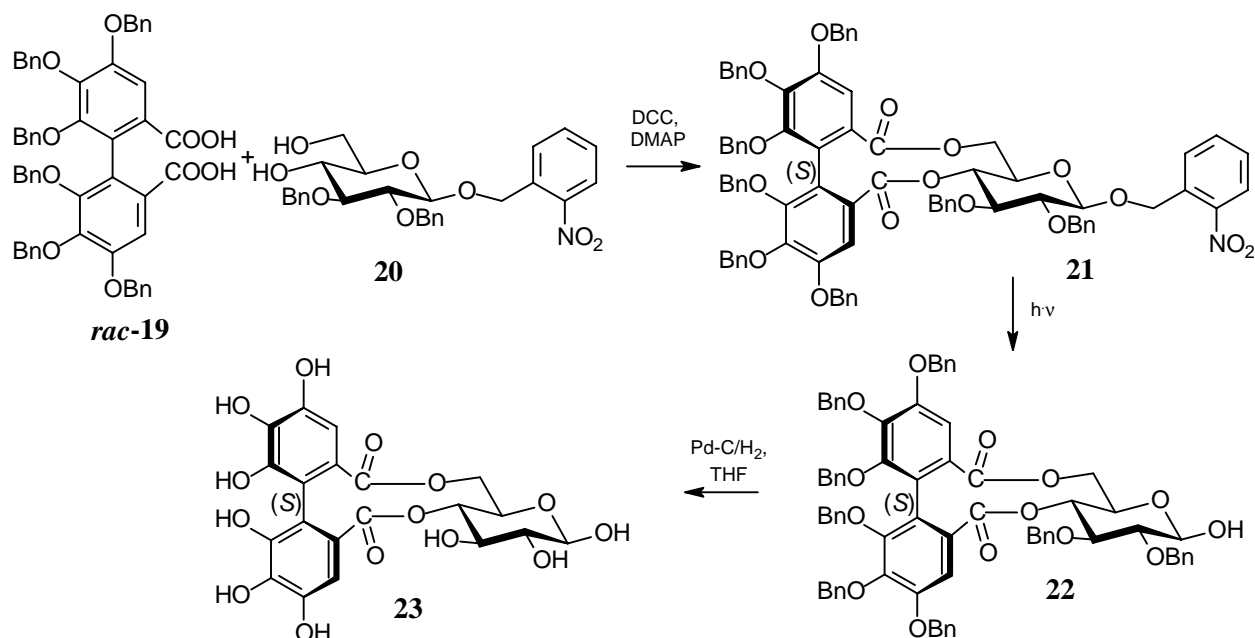


Abb. 14: Synthese von *Strictinin* (23).

Bei Itoh's Synthesen kam nicht die Benzyl-, sondern die Methylgruppe zum Einsatz. Man erhielt also als Endstufe lediglich die vollständig als Methylether geschützten Verbindungen. Außerdem entwickelten u.a. Meyers^[25] und Lipshutz^[18] atropselektive Ellagitanninsynthesen, aber auch diese Methoden führten nur jeweils zur Stufe eines permethylierten Ellagitannins. Leider gibt es bisher keine befriedigende Methode zur milden Entfernung der Methylschutzgruppen, bei der das Ellagitanningerüst auch intakt bleibt. Bisherige Versuche mit Hilfe von Bortribromid-Etherat, die Methylgruppen zu entfernen, führte zur Zersetzung des Produktes.^[8] Daran wird deutlich, dass die Wahl der richtigen Schutzgruppenstrategie einen maßgeblichen Einfluß auf den Syntheseerfolg hat.

Außer der Atropisomerie der Biarylkomponenten und der Verknüpfungsposition der Substituenten am Glucosegerüst ist bei der Syntheseplanung im Falle eines Substituenten am anomeren Zentrum der Glucose, meistens in Form einer Galloyleinheit, die Konfiguration der D-Glucosyleinheit mit einzubeziehen. Die Glucose kann α - oder β -konfiguriert sein. Um hier steuernd einzuwirken, gilt es, konfigurationsselektive Acylierungsmethoden einzusetzen.

Für die gezielte Positionierung der HHDP- und Galloyleinheit(en) ist eine ausgefeilte Schutzgruppenchemie erforderlich. Da die Konnektivitäten der Glucosebausteine mit den Galloyl-

bzw. HHDP-Einheiten jeweils durch Esterbrücken realisiert werden, sind für eine Synthese entsprechend geschützte Säuren und die dazu passend geschützten D-Glucosekomponenten notwendig.

Im Rahmen der entsprechend geschützten D-Glucosebausteine kann auf eine reichhaltige Literatur über regioselektive Schutzgruppenchemie zurückgegriffen werden. Einige Schutzgruppentechniken haben sich bereits bewährt.^[26]

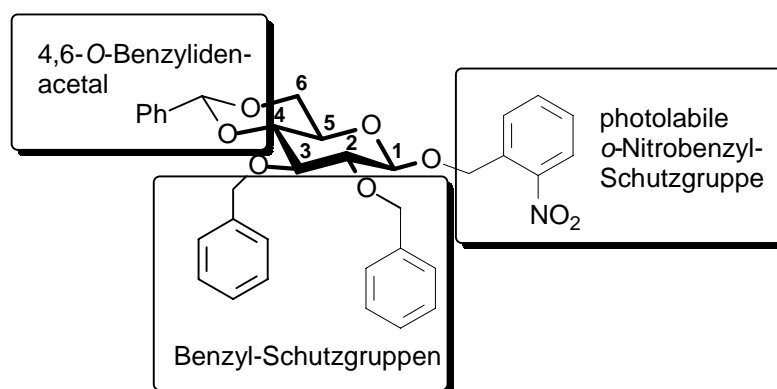


Abb. 15: Schutzgruppenstrategie.

Das anomere Zentrum sollte durch die photolabile *o*-Nitrobenzylgruppe geschützt werden.^[11,27] Die 2- und 3-Positionen des Glucosebausteins lassen sich durch Benzylgruppen schützen,^[28] wobei auch eine selektive Monobenzylisierung der 2-Position möglich ist.^[23,24]

Synthetisch besonders wertvoll sind die 4,6-*O*-Benzylidenacetale der D-Glucose, die sich zu unterschiedlichen Bausteinen entschützen lassen (s. Abb. 16). Durch Abspaltung des Acetals **24** zum Diol **25** oder durch selektive Öffnung zum 4-Hydroxyderivat **26**^[26,29] bzw. zum 6-Hydroxyderivat **27**^[29,30] ergeben sich wieder vielfältige Möglichkeiten. Entsprechende 3,6-Dihydroxyderivate der D-Glucose sind von besonderem Interesse, weil sie für die Synthese von Ellagitanninen mit einer ¹C₄-Konformation der D-Glucosyleinheit in Frage kommen. Solche Derivate können nach der Methode der selektiven reduktiven Öffnung des Benzylidenacetals, wie bei der Synthese von **27**, generiert werden.

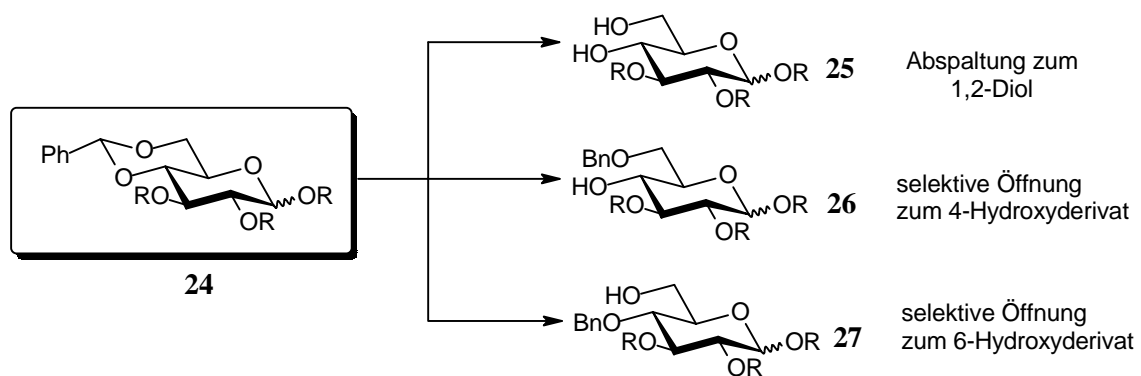


Abb. 16: Synthesepotential von 4,6-*O*-Benzylidenacetal-D-glucosederivaten vom Typ **24**.

3. Durchführung

3.1. Synthese der Grundbausteine

3.1.1. Synthese der Gallussäurederivate

Der erste wichtige Baustein im Synthesebaukasten war die 3,4,5-Tri-*O*-benzylgallussäure (**28**). Sie wurde nach einer Vorschrift von Cavallito und Buck^[31] durch die Umsetzung von Gallussäure (**1**) mit Benzylchlorid unter basischen Bedingungen erhalten. Neben der Säure wird auch noch das entsprechende 3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloylchlorid (**29**) nach einer Methode von O. Th. Schmidt^[32] hergestellt. Das geschieht durch Umsetzen von 3,4,5-Tri-*O*-benzylgallussäure (**28**) mit HCl-freiem Thionylchlorid.

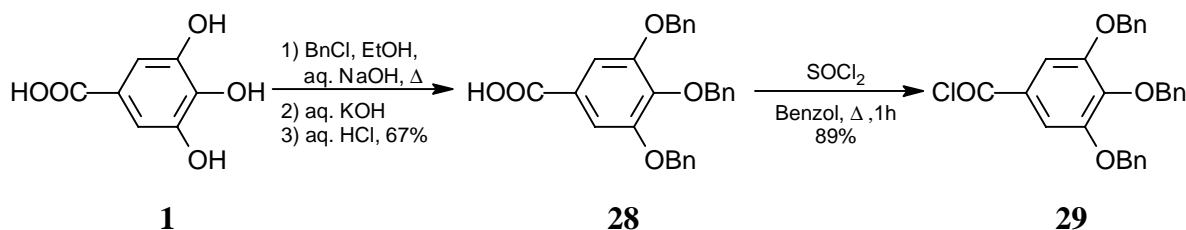
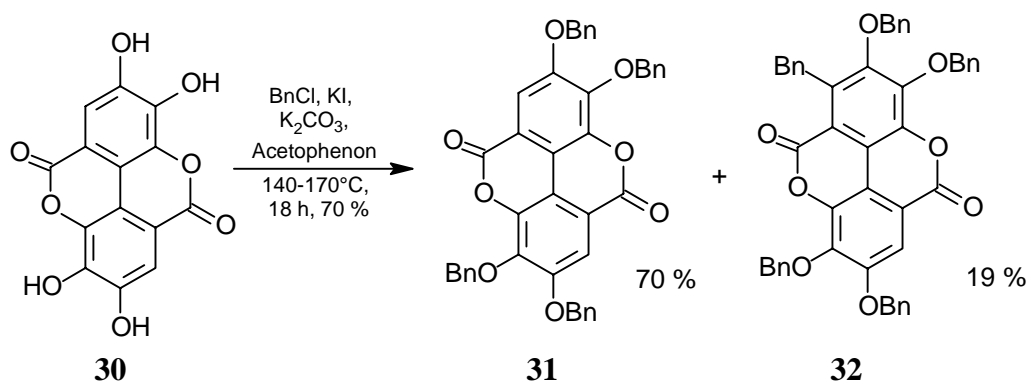


Abb. 17: Synthese der Gallussäurederivate.

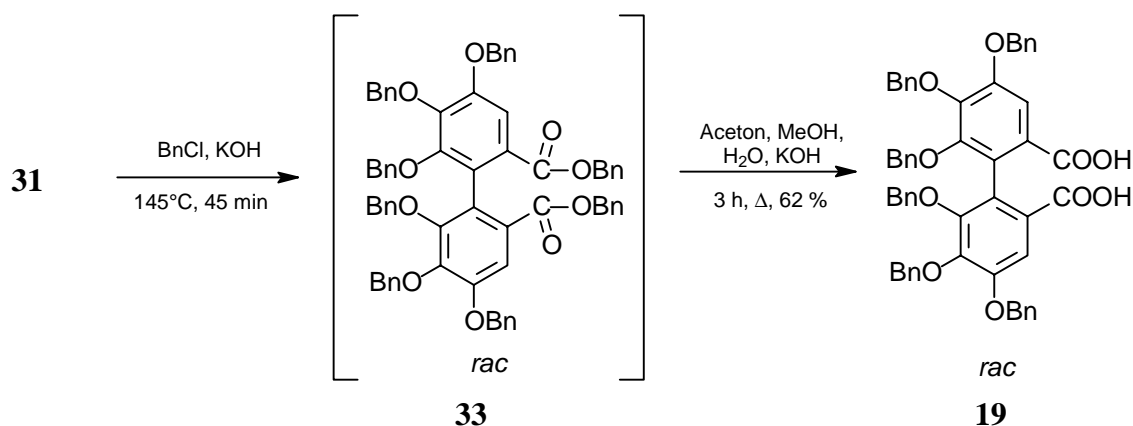
3.1.2. Synthese der racemischen Hexabenzyl oxydiphensäurederivate

Der zweite wichtige Baustein für die geplanten Ellagitannin-Synthesen war die Hexabenzyl oxydiphensäure (**19**). Ausgangssubstanz für die Synthese der racemischen HBODS **19** war die kommerziell erhältliche Ellagsäure (**30**). In einer dreistufigen Synthese nach Schmidt et. al.^[24] wurde die Ellagsäure (**30**) unter basischen Reaktionsbedingungen in die 3,3',4,4'-Tetra-*O*-benzylellagsäure (**31**) überführt. Dabei fiel auch das kernbenzylierte Nebenprodukt **32** an, welches jedoch durch Kristallisation abgetrennt werden konnte.

Es schloß sich die benzylierende Lactonöffnung an, bei der die Base Kaliumhydroxid zur Bildung des entsprechenden racemischen Dibenzylesters **33** führte. Durch Verseifung des Diesters **33** erhielt man die freie racemische Dicarbonsäure **19**. Die Gesamtausbeute über alle drei Stufen beträgt 43%.

Abb. 18: Synthese der Tetra-*O*-benzylellagsäure (**31**).

Bei den ersten beiden Schritten waren sehr drastische Reaktionsbedingungen notwendig, weil die Ellagsäure (**30**) sowie das Tetrabenzylderivat **31** in organischen Lösungsmitteln nur sehr schwer löslich waren. Außerdem mussten alle eingesetzten Edukte bei der Tetrabenzilylierung

Abb. 19: Synthese der *rac*-HBODS **19**.

sehr sorgfältig getrocknet werden. Aufgrund dieser aufwendigen und drastischen Reaktionsbedingungen wurden Überlegungen angestellt, die zu einer optimierten Synthese der Tetra-benzylellagsäure (**31**) führen sollten.

Soll ein schwerlösliches Edukt, wie in diesem Fall die Ellagsäure, umgesetzt werden, hat sich in vielen Fällen die Methode der Phasentransferkatalyse bewährt. Phenolische Anionen können verhältnismäßig einfach unter phasentransferkatalytischen Bedingungen *O*-alkyliert werden.^[33]

In Testversuchen wurde Ellagsäure (**30**), wässrige NaOH und ein Äquivalent Benzylbromid unter Phasentransferbedingungen bei Raumtemperatur umgesetzt. Als organisches Lösungsmittel wurde Dichlormethan und als Phasentransferkatalysator Tetra-*n*-butylammoniumiodid verwendet. Im Dünnschichtchromatogramm konnte bereits nach wenigen Stunden die Bildung der Tetra-*O*-benzylellagsäure (**31**) nachgewiesen werden. Nach Aufarbeitung und Isolierung

ung konnte die Identität der Tetra-*O*-benzylellagsäure (**31**) auch per $^1\text{H-NMR}$ nachgewiesen werden. Außerdem konnten polarere sowie ein weiteres charakteristisches unpolareres Reaktionsprodukt detektiert werden. Bei den polareren Produkten handelte es sich vermutlich

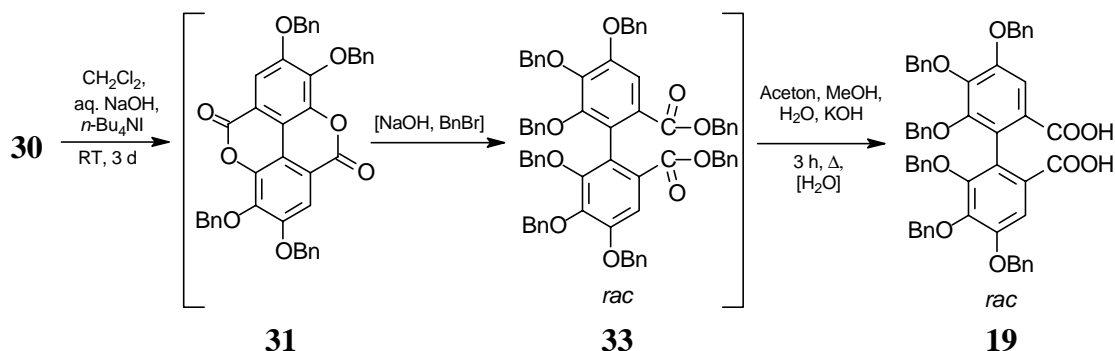


Abb. 20: Synthese von Diester (**33**) durch Tandemreaktion mittels Phasentransferkatalyse.

um partial benzylierte Ellagsäurederivate. Die isolierte Ausbeute an Tetra-*O*-benzylellagsäure (**31**) dieses Testansatzes betrug aber nur 40%. Bei der Analyse des unpolareren Reaktionsproduktes stellte sich außerdem zur Überraschung heraus, dass es sich um den geöffneten Dibenzylester **33** handelte. Bei dieser Eintopfreaktion fanden also die Tetrabenzilylierung der Ellagsäure (**30**) und die Lactonöffnung unerwarteterweise hintereinander statt. Die Reaktion blieb also nicht auf der Stufe des Tetrabenzylderivates **31** stehen. Diese Methode hätte einige Vorteile im Vergleich zur Schmidt'schen Methode^[24]: Die Edukte müssten nicht aufwendig getrocknet werden, die Reaktion könnte unter sehr milden Bedingungen ablaufen und es könnte auf Acetophenon als Lösungsmittel verzichtet werden. Außerdem braucht die Tetra-*O*-benzylellagsäure nicht isoliert zu werden, sondern kann in dieser Tandemreaktion gleich weiter zum Diester umgesetzt werden. Ziel war es nun, geeignete Bedingungen zu finden, die eine möglichst hohe Ausbeute an Diester **33** liefern.

Trotz der basischen Bedingungen blieb die bei Raumtemperatur geführte Reaktion auf der Stufe des Dibenzylesters stehen. Zur Verseifung fehlte die thermische Energie. Nach Verseifung und Hydrolyse des Diesters **33** erhielt man schließlich nur 12% über alle Stufen an racemischer HBODS **19**. Leider konnte die Schmidt'sche Methode bezüglich der Ausbeute auf diesem Wege auch durch die Wahl anderer Phasentransferkatalysatoren (z. B. $n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$) noch nicht optimiert werden. Möglicherweise müssen noch längere Reaktionszeiten in Kauf genommen werden. Bei zu langen Reaktionszeiten ist jedoch die Gefahr zu groß, dass das Benzylbromid hydrolysiert wird und nicht mehr für die *O*-Benzylierung zur Verfügung steht.

3.1.3. Racemattrennung der racemischen Hexabenzzyloxydiphensäurederivate

Um möglichen analytischen und synthetischen Problemen im Zusammenhang mit der Verknüpfung der **Hexabenzzyloxydiphenoyl**einheit (HBDP-Einheiten) mit dem entsprechenden Glucosederivat schon von vornherein aus dem Wege zu gehen, wurde nach einer effektiven und praktikablen Racematspaltungsmethode für die racemische Hexabenzzyloxydiphensäure

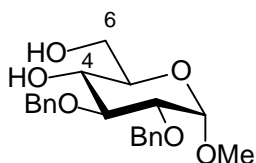


Abb. 21: Diol **36**.

(**19**) gesucht, um möglichst nur enantiomerenreine Synthesebausteine einzusetzen. Eigene Überlegungen und Erfahrungen im Arbeitskreis führten zu dem Ansatz, dass 4,6-Diolderivate der D-Glucose der Struktur **36** (s. Abb. 21) aus sterischen Gründen bei der intramolekularen Veresterung bevorzugt mit der

(*S*)-Form **19** der HBODS ein charakteristisches cyclisches Veresterungsprodukt der Struktur **37** bilden (s. Abb. 23). Die (*R*)-Form der Dicarbonsäure **19** hingegen bildet mit dem Zucker undefinierte, bisher nicht weiter untersuchte oligomere bis polymere Veresterungsprodukte, in denen die (*R*)-Form angereichert ist. Diese sind erheblich polarer als die cyclische Form **37**. Die Trennung der cyclischen (*S*)-Verbindung **37** und der angereicherten (*R*)-Derivate sollte somit durch herkömmliche Säulenchromatographie möglich sein. Nach dieser Trennung sollte jeweils die Freisetzung der enantiomerenreinen (*S*)-Hexabenzzyloxydiphensäure (**19**) durch Verseifung des cyclischen Diesters **37** möglich sein. Die Güte der Trennung kann durch mehrere Methoden überprüft werden. Wünschenswert wäre eine chirale HPLC-Säule. Die im Hause vorhandenen Säulen waren jedoch für dieses Problem nicht geeignet. Somit musste auf die Bestimmung des spezifischen Drehwertes der so erhaltenen enantiomerenreinen Dicarbonsäuren **19** zurückgegriffen werden.

Der benötigte Zucker **36** wurde ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Methyl 4,6-*O*-benzyliden- α -D-glucopyranosid (**34**) synthetisiert. Im ersten Schritt wurden die beiden Hydroxyfunktionen an C-2 und C-3 durch Benzylierung geschützt.^[15] Anschließend wurde das 4,6-Benzylidenacetal des Zuckers **35** mit Hilfe verdünnter Salzsäure abgespalten.

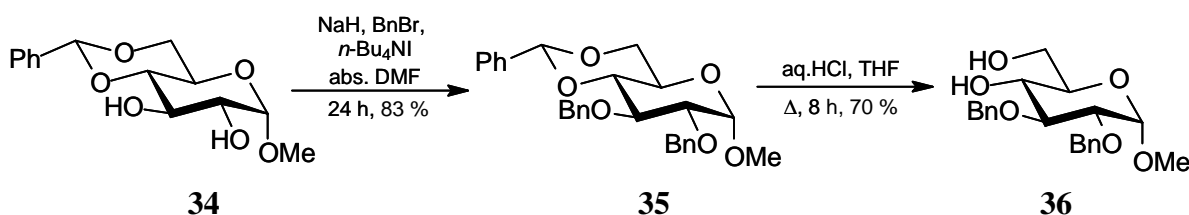
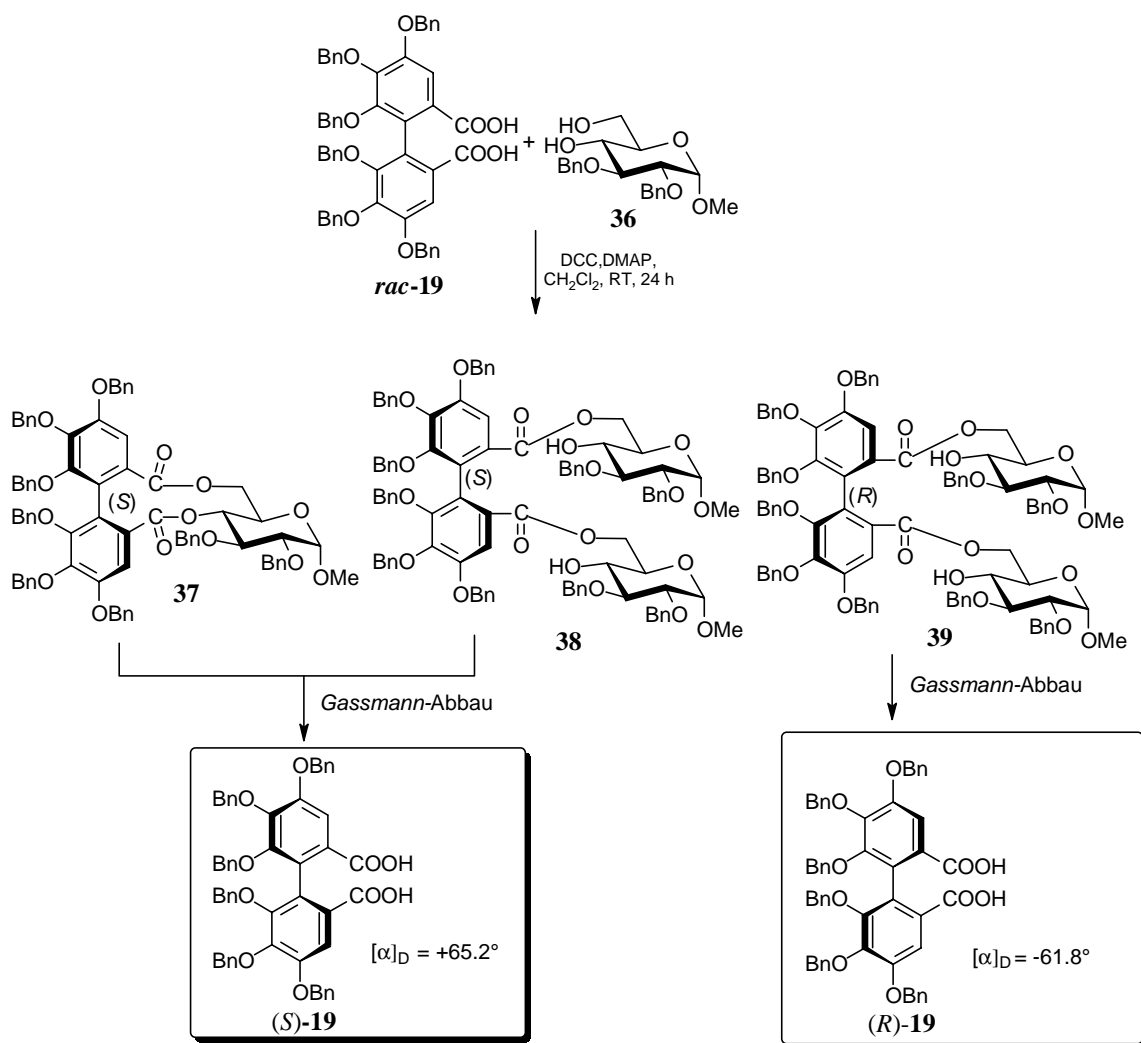


Abb. 22: Synthese von Diol **36**.

Für die Synthese von Diester **37** wurde *rac*-HBODS **19** mit Methyl 2,3-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (**36**) in einer *Steglich*-Veresterung mit DCC und DMAP in abs. Dichlormethan umgesetzt. Bei der Reaktionskontrolle wurden im Dünnschichtchromatogramm jedoch neben dem erwarteten unpolaren Reaktionsprodukt zwei weitere polarere Produkte detektiert, die durch Säulenchromatographie getrennt werden konnten.

Bei dem unpolaren Produkt handelte es sich, wie sich herausstellte, um das bereits vorhergesagte cyclische (*S*)-konfigurierte Reaktionsprodukt Methyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- α -D-glucopyranosid (**37**). Die beiden polareren Produkte waren aber aufgrund ihrer R_f -Werte nicht cyclischer Natur. Vielmehr müssten dort noch freie Hydroxygruppen vorhanden sein. Außerdem deuteten die Integralverhältnisse im ^1H -NMR-Spektrum darauf hin, dass dort eine HBDP-Einheit mit jeweils zwei Zuckereinheiten verestert sein musste. Das ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung sprach außerdem für eine achsensymmetrische Verknüpfung der zwei Zuckereinheiten, weil nur ein COOR-Signal für die beiden Estergruppen detektiert wurde.

Abb. 23: Trennung der *rac*-HBODS durch Veresterung mit dem Diol **36**.

Beide Zuckereinheiten sind mit sehr großer Wahrscheinlichkeit jeweils über ihre Hydroxygruppe an C-6 mit der Biaryleinheit verknüpft. Diese Annahme stützte sich u.a. auch auf die Tatsache, dass die Hydroxygruppe an C-6 der Glucose reaktiver ist als die an C-4. Durch die Veresterung wurde eine Veränderung der chemischen Verschiebung im ^{13}C -NMR für das C-6-Kohlenstoffatom des Zuckers beobachtet. Im Fall der freien Hydroxygruppe an C-6 bei **36** betrug die chemische Verschiebung $\delta = 62.2$ ppm. Nach der Veresterung wurde für C-6 ein Wert von $\delta = 64.5$ ppm gemessen. Die jeweils an C-4 des Zuckers vorhandenen freien Hydroxygruppen der beiden polaren Veresterungsprodukte erklärten dann auch die erhöhten Polaritäten der Verbindungen **38** und **39** im Vergleich zum cyclischen Produkt **37**.

Da die NMR-Spektren der beiden polaren Reaktionsprodukte außerdem auch sehr ähnlich sind, lag die Vermutung nahe, dass es sich jeweils um die beiden Diastereoisomere, den (R)-Diester **39** und den (S)-Diester **38**, handelte.

Zur Identifizierung der Atropisomere wurden die Verbindungen **37**, **38** und **39** jeweils einem *Gassmann*-Abbau unterworfen.^[34] Dazu wurden jeweils Proben der isolierten Substanzen der milden Verseifung mit Kalium-*tert*-butylat in abs. THF unterworfen. Auf diese Weise konnten die HBODS durch Chromatographie isoliert und ihre Konfiguration durch Messung des spezifischen Drehwertes bestimmt werden.

Ähnliche Beobachtungen bezüglich des obigen Produktspektrums (s. Abb. 23) konnten von Itoh et al. im Rahmen seiner Trideca-*O*-methyl- α -pedunculagin-Synthese gemacht werden.^[17] Er setzte *rac*-Hexamethyldiphensäurechlorid und das Diol **34** in Gegenwart von DMAP ein, um die geplanten cyclischen (*R*)- und (*S*)-Produkte zu synthetisieren. Dabei wurde aber auch, trotz Durchführung der Reaktion in großer Verdünnung zur Vermeidung intermolekularer Reaktionen, der offenkettige Diester **40** als Nebenprodukt erhalten. Die Konkurrenz zwischen intramolekularer und intermolekularer Reaktion war also nicht so eindeutig zu Gunsten der intramolekularen Cyclisierung, wie eigentlich bei größerer Verdünnung zu erwarten gewesen wäre.

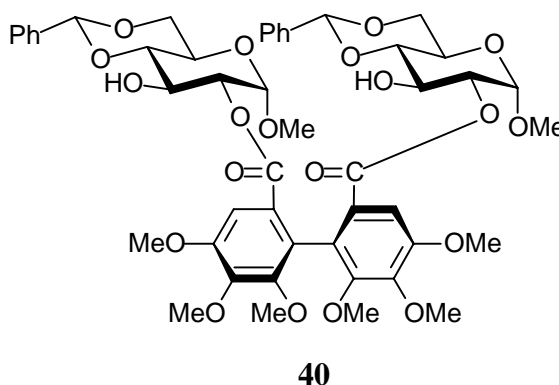


Abb. 24: Das offenkettige Nebenprodukt **40** der Itoh'schen Veresterungsreaktion.

Bei abschließender Bewertung erweist sich diese Methode zur Racemattrennung der HBODS **19** jedoch als zu aufwendig aufgrund der Synthese des benötigten Zuckerbausteins **36** und wenig effektiv durch die aufwendige Chromatographie.

Daher wurde nach einer weiteren Methode aus der Literatur recherchiert. O. Th. Schmidt veröffentlicht bereits 1954 eine Möglichkeit zur Racemattrennung der HBODS **19**. Diese Methode nutzt die unterschiedlichen Löslichkeiten von Cinchonin-Salzen **42** und **43** der (*R*)- bzw. (*S*)-Dicarbonsäure **19** in Ethanol und Aceton aus.^[35] Das Alkaloid Cinchonin (**41**) ist außerdem kommerziell erhältlich.

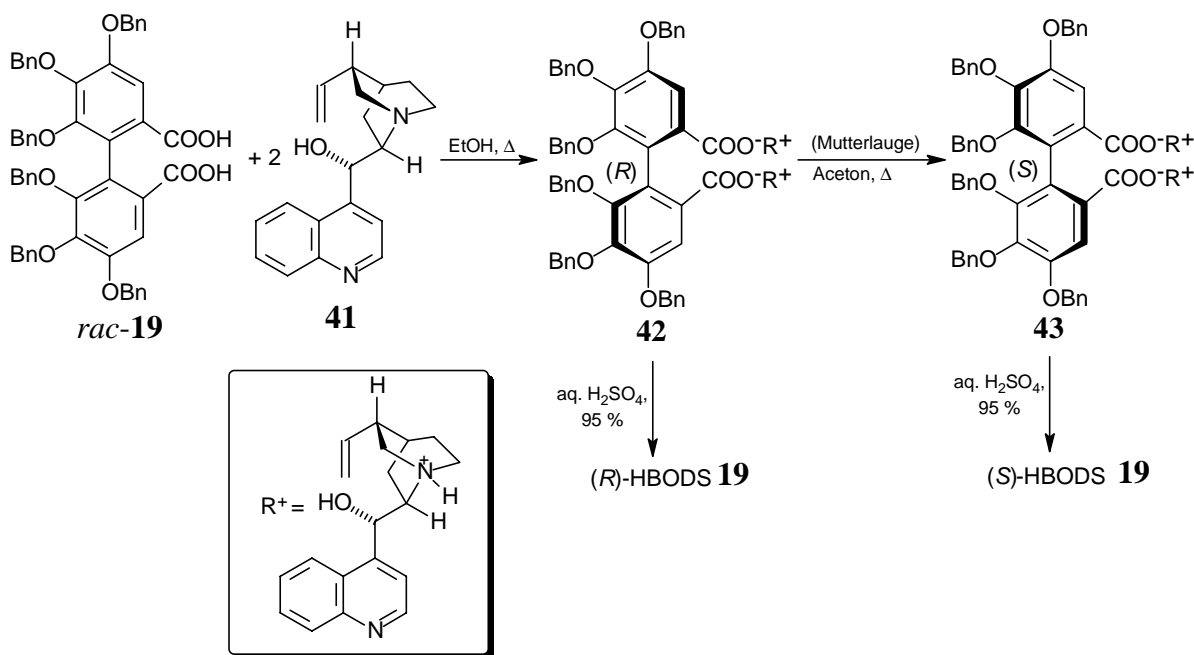


Abb. 25: Racemattrennung der HBODS nach O. Th. Schmidt mit Cinchonin.

Die racemische Hexabenzoyloxydiphensäure (**19**) wurde mit zwei Äquivalenten Cinchonin (**41**) in abs. Ethanol umgesetzt, wobei das (*R*)-Salz der Dicarbonsäure **42** auskristallisierte. Die Mutterlauge wurde eingedunstet und das Produkt in abs. Aceton gelöst, wobei man dann das (*S*)-Salz der Dicarbonsäure **43** erhielt. Aus den beiden Salzen **42** und **43** konnten dann jeweils durch Hydrolyse mit verdünnter Schwefelsäure die enantiomerenreinen (*R*)- bzw. (*S*)-Hexabenzoyloxydiphensäuren (**19**) gewonnen werden. Diese Methode hat sich in der Praxis als praktikabel erwiesen, da auf diese Weise größere Mengen an enantiomerenreinen Säuren erhalten werden konnten.

3.1.4. Synthese der D-Glucosederivate

Die dritten wichtigen Grundbausteine zur Synthese von Ellagitanninen stellten die entsprechenden D-Glucosederivate dar. Ausgangsverbindung für die zu synthetisierenden D-Glucosebausteine war das kommerziell erhältliche Brom 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosid (α -D-Acetobromglucose) (**44**). In einer modifizierten *Koenigs-Knorr*-Reaktion^[36] wurde dieser Zucker stereoselektiv mit *o*-Nitrobenzylalkohol (**45**) zum *o*-Nitrobenzyl 2,3,4,6-tetra-acetyl- β -D-glucopyranosid umgesetzt. Nach anschließender Verseifung erhielt man das *o*-Nitrobenzyl β -D-glucopyranosid (**46**). Der *o*-Nitrobenzyl-Rest schützt das *anomere* Zentrum der D-Glucose und kann durch UV-Bestrahlung wieder entfernt werden.^[27,37]

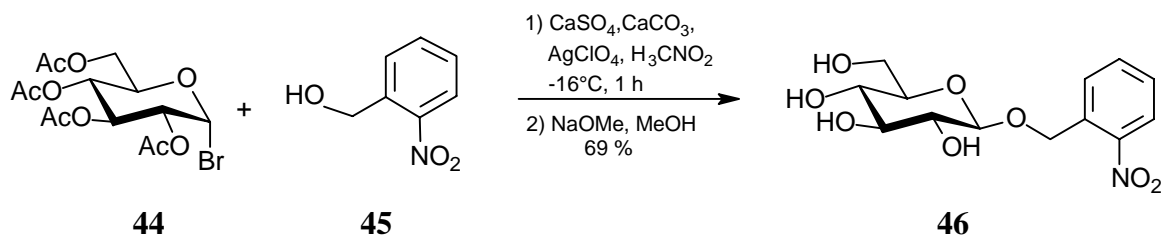
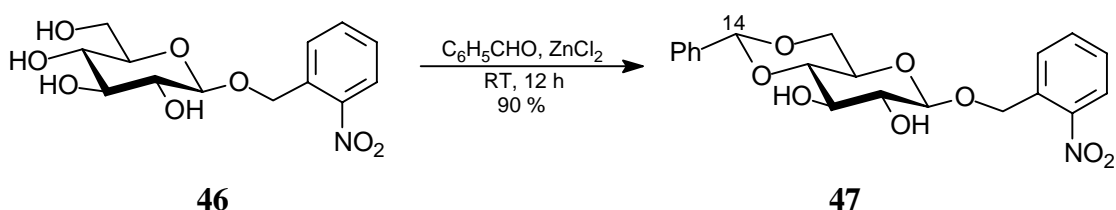


Abb. 26: Modifizierte Koenigs-Knorr-Reaktion.

Im nächsten Schritt wurden die Hydroxygruppen regioselektiv an C-4 und C-6 des Tetrols **46** durch ein 4,6-*O*-Benzylidenacetal geschützt.^[11,38] Das 2,3-Diolderivat der D-Glucose **47** konnte dann durch Umsetzung des Tetrols **46** mit Benzaldehyd und Zinkchlorid erhalten werden.

Abb. 27: Synthese von Glucosederivat **47**.

3.1.5. Versuch der regioselektiven Benzylierung von *o*-Nitrobenzyl 4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**47**) durch Phasentransferkatalyse

Im nächsten Schritt sollte eine selektive Monobenzylierung der 2-Position des Diols **47** durch eine Phasentransferkatalyse mit Benzylbromid durchgeführt werden.^[23] Dabei traten jedoch unerwarteterweise Probleme auf. Statt einer selektiven Monobenzylierung an 2-Position der D-Glucose wurde neben dem Dibenzyl- **50** auch das 3-*O*-Benzyl-Derivat **49** erhalten. Die vorher beobachtete Regioselektivität konnte leider nicht wieder reproduziert werden. Im ^1H -NMR-Spektrum der Monobenzyl-Fraktion wurde deutlich, dass es sich um ein Gemisch der Regioisomeren **48** und **49** handelte (s. Abb. 28). Als Indikator wurde jeweils das charakteristische Singulett-Signal für das Proton an C-14 herangezogen, wobei für das 2-*O*-Benzyl-Derivat **48** das Signal bei $\delta = 5.58$ ppm auftrat. Das entsprechende Singulett für das 3-*O*-Benzyl-Derivat **49** hingegen erschien bei höherem Feld, bei $\delta = 5.62$ ppm (s. Abb. 29).

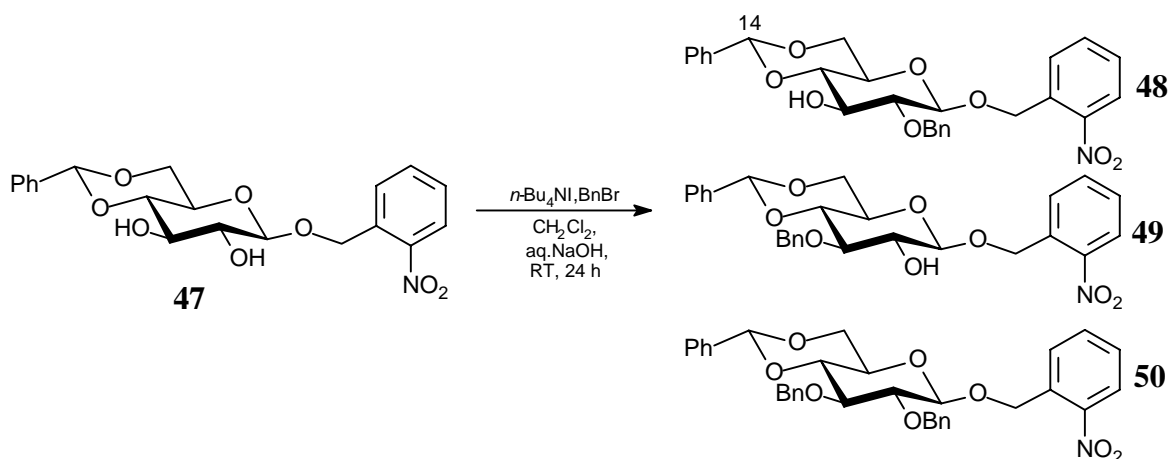
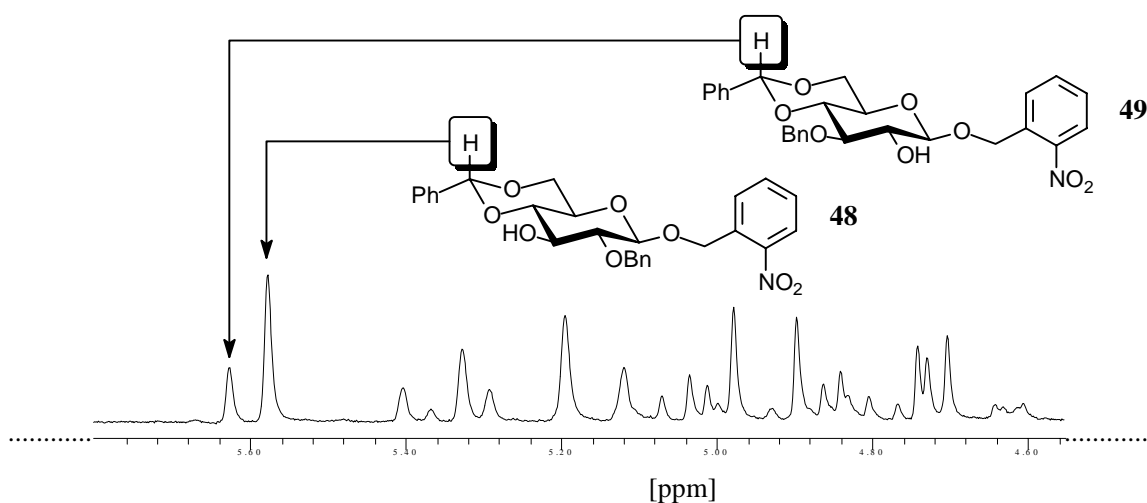


Abb. 28: Phasentransferkatalyse.

Auch nach mehrmaliger Wiederholung der Reaktion stellten sich keine Veränderungen in Bezug auf das Mengenverhältnis der entstehenden Produkte ein. Die Variierung der Reaktionsbedingungen, wie z. B. Temperatur, Base, oder Phasentransferkatalysator, brachte ebenfalls keine signifikanten Veränderungen. Bei allen Experimenten wurde ein Gemisch der Regioisomeren erhalten.

Das Verhältnis der beiden Isomere konnte aus den Integralen der Singulett-Signale im ^1H -NMR-Spektrum bestimmt werden. Dabei zeigte sich, dass sich die beiden Regioisomere **48** und **49** stets im Verhältnis von ca. 3:2 bildeten.

Es gelang auch nicht, das Regioisomerengemisch durch präparative Chromatographie zu trennen. Die einzige Methode, das 2-*O*-Benzyl-Derivat **48** in reiner Form zu erhalten, war die fraktionierte Kristallisation. Dabei blieb jedoch immer in der Mutterlauge ein Regioisomerengemisch zurück, welches nicht weiter aufgetrennt werden konnte.

Abb. 29: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum vom Gemisch der beiden Regioisomere **48** und **49** (gemessen in CDCl_3).

Der Vergleich der NMR-Daten ergab, dass Verbindung **48** identisch mit dem bereits vorher synthetisierten 2-*O*-Benzyl-Derivat ist.^[23] Bei dem 3-*O*-Benzyl-Derivat **49** handelte es sich um eine neue Verbindung. Analytische Mengen an reiner 3-*O*-Benzyl-Verbindung **49** konnten durch Kristallisation für eine Charakterisierung isoliert werden.

Die genaue Position (2 oder 3) der neu hinzugekommenen Benzylgruppe konnte allein aus NMR-Daten nicht ohne weiteres bestimmt werden. Aus 2D-NMR-Daten ließen sich jedoch die Konnektivitäten der C-Atome des D-Glucose-Grundgerüsts analysieren.

Dabei fiel beim Vergleich des Diols **47** mit den beiden Monobenzyl-Verbindungen **48** und **49** und der Dibenzyl-Verbindung **50** der Einfluss der Substitution an C-2 und C-3 des D-Glucosegerüsts auf die chemische Verschiebung auf (s. Abb. 30). Im Fall der freien Hydroxygruppe liegt die chemische Verschiebung des jeweiligen C-Atoms im Bereich von ca. 70.5-74.4 ppm. Schützt man die Hydroxygruppe als Benzylether, kann eine signifikante chemische Verschiebung für die entsprechenden Signale im ¹³C-NMR-Spektrum zu tiefem Feld beobachtet werden (ca. 5 ppm Differenz). Das Substitutionsmuster spiegelt sich auch in den ¹³C-NMR-Daten der Derivate wieder, wie der Vergleich zeigt (s. Abb. 30).

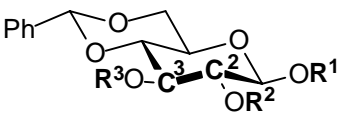
					ⁱ⁾ ermittelt aus 2D-NMR-Daten ⁱⁱ⁾ gemessen in Aceton-d ₆ ⁱⁱⁱ⁾ gemessen in CDCl ₃	
Substituenten			δ [ppm] ⁱ⁾		Schmp./ °C	Verbindung
R ¹	R ²	R ³	C-2 _{α/β}	C-3 _{α/β}		
H	<i>Bn</i>	H	81.0/84.7	70.4/73.8	182	55 ⁱⁱ⁾
H	H	<i>Bn</i>	- / -	- / -	140	56
<i>o</i> -Nitrobenzyl	H	H	- /75.8	- /74.4	127-129 ^[11]	47 ⁱⁱ⁾
<i>o</i> -Nitrobenzyl	H	<i>Bn</i>	- /81.8	- /73.3	151	48 ⁱⁱⁱ⁾
<i>o</i> -Nitrobenzyl	<i>Bn</i>	H	- /74.7	- /80.9	114	49 ⁱⁱⁱ⁾
<i>o</i> -Nitrobenzyl	<i>Bn</i>	<i>Bn</i>	- /81.0	- /82.0	139-140 ^[15]	50 ⁱⁱⁱ⁾

Abb. 30: Chemische Verschiebungen und Schmelzpunkte von Benzylderivaten der D-Glucose.

Beim paarweisen Vergleich der untersuchten 2-*OBn*- und 3-*OBn*-Derivate der D-Glucose fiel auch der deutliche Unterschied bei den Schmelzpunkten auf. 2-*OBn*-Derivate haben einen deutlich niedrigeren Schmelzpunkt als die 3-*OBn*-Derivate.

Eine weitere Möglichkeit zur Trennung der Regioisomere **48** und **49** könnte die Derivatisierung des Gemisches bieten. Eine Funktionalisierung der jeweils freien Hydroxygruppe könnte zu einer weiteren Differenzierung in der Polarität der beiden Regioisomere führen und somit z.B. eine chromatographische Trennung vereinfachen.

In einem ersten Versuch wurden Tribenzylgallussäure (**28**) und das Gemisch der beiden Regioisomere unter Steglich-Bedingungen umgesetzt. Dabei wurden zwar die gewünschten Monoester **51** und **52** gebildet, doch konnten diese auch nicht in befriedigender Weise getrennt

werden. In einem zweiten Experiment wurde versucht, die freie Hydroxygruppe als Silylether zu schützen und eventuell das Gemisch auf dieser Stufe zu trennen. Dazu wurde das Regioisomerengemisch, bestehend aus **48** und **49**, mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol in DMF umgesetzt. Aber auch die beiden gebildeten Silylether **53** und **54** konnten präparativ nicht getrennt werden. Da die Funktionalisierung der jeweiligen Hydroxygruppe zu keinen besseren Ergebnissen führte und von dem Regioisomerengemisch noch große Mengen vorlagen, wurde eine andere Möglichkeit der Trennung in Erwägung gezogen. Das Gemisch wurde einer UV-Bestrahlung unterworfen.

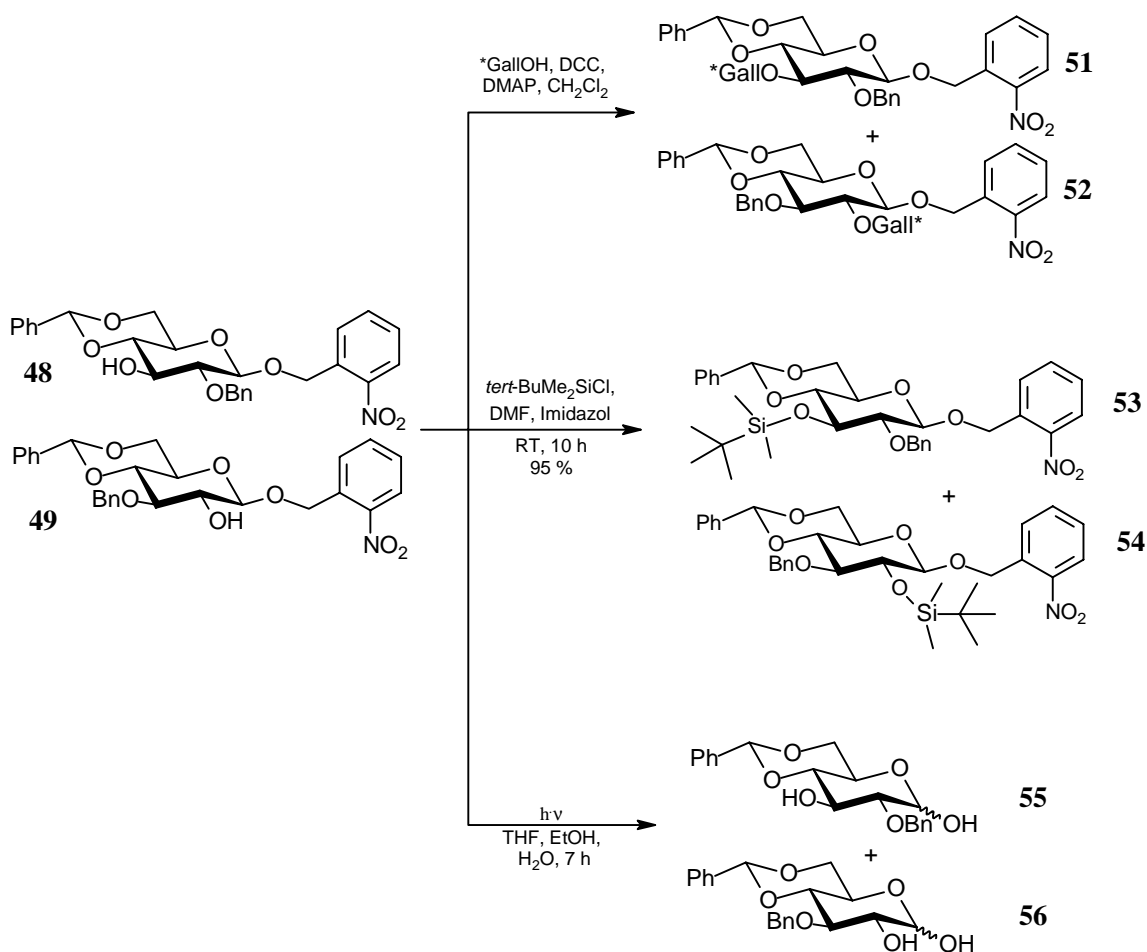


Abb. 31: Transformationen zur Trennung der Regioisomere **48** und **49**.

Die Abspaltung der photolabilen *o*-Nitrobenzylschutzgruppe führte in diesem Fall zur Bildung der beiden Regioisomere 2-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranose (**55**) und 3-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranose (**56**).^[39,40] Auf dieser Stufe kann das Gemisch der Regioisomere säulenchromatographisch getrennt werden. Die Verbindung **55** ist polarer im Vergleich zu **56** und besitzt auch einen höheren Schmelzpunkt. Diese beiden Verbindungen sind bereits in der Literatur bekannt, so dass eine eindeutige Zuordnung bzgl. der Regioisome-

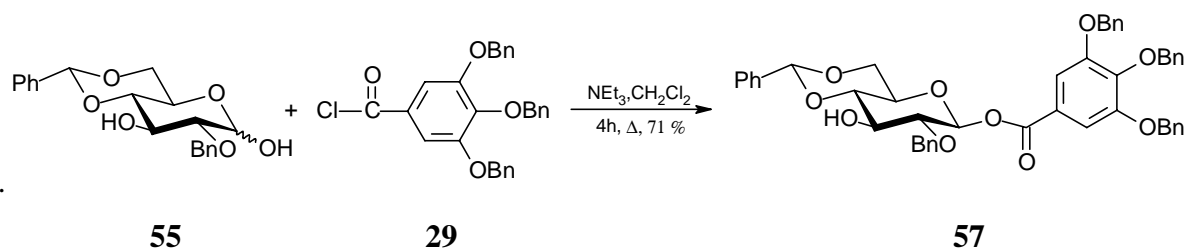
rie erleichtert wurde. Auch das Verhältnis der Massen der isolierten Verbindungen der beiden Regioisomere **55** und **56** spiegelte sich in den Produkten wieder (Verhältnis ca. 2:1).

3.1.6. β -Selektive Acylierung der D-Glucosederivate

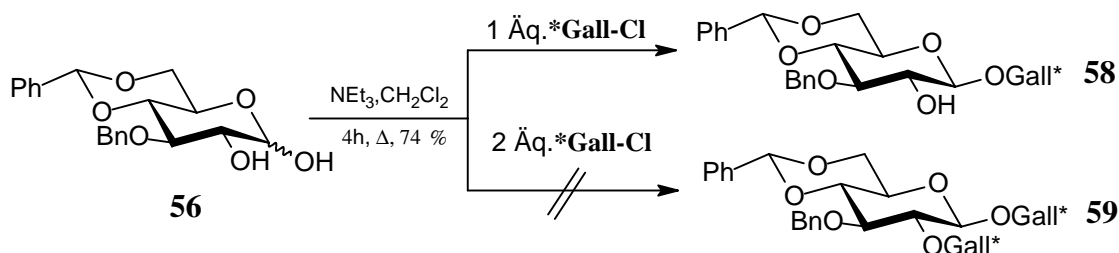
Nachdem die Regioisomere **55** und **56** erfolgreich getrennt werden konnten, stellte sich die Frage, ob auch eine Unterscheidung zwischen der freien Hydroxygruppe am anomeren Zentrum und der an 2- bzw. 3-Position durch gezielte Funktionalisierung möglich ist. Angeregt durch Untersuchungen von Bols et. al.^[26,41] wäre eine selektive β -Acylierung von **55** und **56** von präparativem Interesse.

Bols et al. unternahmen Acylierungsversuche von 3,4,5-Tri-*O*-methylgalloylchlorid mit 2,3,4,6-Tetra-*O*-(3,4,5-tri-*O*-methylgalloyl)-D-glucose unter verschiedenen Lösungsmittel/Base-Bedingungen. Dabei zeigte sich, dass die Kombination Acylchlorid/Triethylamin selektive β -Galloylierung am anomeren Zentrum ermöglichte.^[41] Feldman führte diese Methode im Rahmen seiner *Sanguin H5*-Synthese in die Ellagitanninsynthese ein.^[14] Bei Bols und Feldman waren jedoch alle übrigen Hydroxygruppen der Glucose geschützt.

Diese Ergebnisse sollten auf die beiden Zucker **55** und **56** übertragen werden. Bei Versuchen zur selektiven β -Acylierung mit 3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloylchlorid (**29**) konnte nicht nur die gewünschte β -Selektivität beobachtet werden, sondern auch eine Regioselektivität. Unter den gewählten Bedingungen wurde nämlich nur das reaktivere anomere Zentrum acyliert und nicht die freie Hydroxyfunktion an 2- oder 3-Position. Hauptindikator für die Bildung des β -konfigurierten Monoesters **57** war neben dem Dublett bei $\delta = 5.90$ ppm im ^1H -NMR-Spektrum mit der Kopplungskonstanten von $J = 8.0$ Hz das COOR-Signal im ^{13}C -NMR-Spektrum. Das Signal für C-1 der D-Glucosyleinheit der Verbindung **57** im ^{13}C -NMR-Spektrum trat bei $\delta = 95.2$ ppm auf. Überraschenderweise wurde kein anderes Veresterungsprodukt gefunden. Somit war ein Schützen der Hydroxyfunktion an 2- bzw. 3-Position nicht notwendig. Das Diol **55** konnte direkt mit dem 3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloylchlorid (**29**) zur neuen Verbindung **57** umgesetzt werden.

Abb. 32: Regio- und stereoselektive Acylierung von Diol **55**.

Auch die Reaktion mit dem Diol **56** lieferte nur das neue Monoveresterungsprodukt **58**.

Abb. 33: Regio- und stereoselektive Acylierung von Diol **56**.

Auch die Umsetzung mit zwei Äquivalenten Säurechlorid **29** führte unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen nicht zu dem erwarteten Diester **59** (s. Abb. 33).

3.1.7. Synthese von 3,6-Diolderivaten der D-Glucose durch selektive Öffnung von 4,6-O-Benzylidenacetalen

Viele Ellagitannine sind strukturell so aufgebaut, dass eine oder mehrere (*S*)-konfigurierte HHDP-Einheiten an 2,3- und/oder 4,6-Positionen der D-Glucosyleinheit verknüpft sind. Für die Synthese dieser Ellagitannine ist es präparativ verhältnismäßig einfach, entsprechende Glucosederivate bereitzustellen. Für 3,6-verknüpfte, in der Regel (*R*)-konfigurierte Ellagitanine hingegen ist es schwieriger. Bisher wurden für diese Bausteine in der Literatur noch keine Synthesen beschrieben.

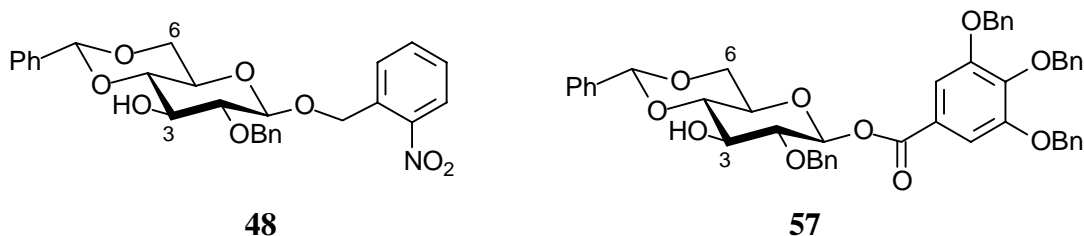


Abb. 34: Wichtige Vorstufen für 3,6-Diolderivate der D-Glucose.

Für die Synthese von 3,6-Diolderivaten der D-Glucose wäre die regioselektive Ringöffnung von 4,6-O-Benzylidenacetalen der Struktur **48** oder **57** ein idealer Weg. Einerseits besitzen sie bereits eine Hydroxygruppe an 3-Position des Zuckers und andererseits würde durch die Öff-

nung des Benzylidenacetals eine neue Benzylgruppe entstehen, die zugleich als Schutzgruppe für die Hydroxygruppe an C-4 fungiert.

Eine Literaturrecherche ergab, dass bereits mehrere Ansätze zur Lösung dieses Problems existieren.^[29] In der Regel erfolgt die Ringöffnung reduktiv, wobei je nach Reaktionsbedingungen durch die Wahl des Reduktionsmittels in Verbindung mit einer Lewisäure die Richtung der Öffnung gesteuert werden kann.

Liptak^[42,43] berichtete über die Öffnung derartiger 4,6-*O*-Benzylidenacetale mit LAH-AlCl₃, wobei die entsprechenden 4-*O*-Benzyl-glucopyranoside gebildet werden. Dort sind jedoch alle OH-Gruppen benzylgeschützt bzw. durch eine sperrige Gruppe blockiert.

Beim Versuch, das Benzylidenacetal **48** nach der Methode von Liptak regioselektiv zum Diol **60** zu öffnen, wurde jedoch eine Abspaltung des Benzylidenacetals beobachtet. Das Reaktionsprodukt zeigte im dept-NMR-Spektrum drei sekundäre Kohlenstoffatome. Selbst die Wahl eines milderen Reduktionsmittels wie z. B. Diisobutylaluminiumhydrid führte nicht zum Erfolg. Für die erfolgreiche Anwendung dieser Methode scheint ein zusätzliches Maskieren der freien Hydroxyfunktion notwendig. Auch die Methode von Oikawa mit BH₃-Me₂NH in Verbindung mit Bortrifluorid-Etherat benötigte in 3-Position eine Schutzgruppe.^[44]

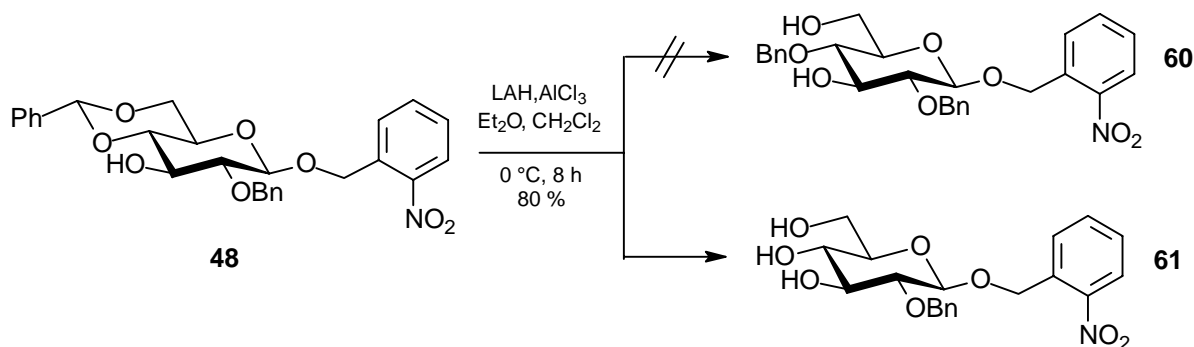


Abb. 35: Versuch der selektiven Öffnung mit LAH-AlCl₃.

Vielversprechender schien daher eine Methode von Chan et al.^[30] zu sein, die auch freie Hydroxygruppen, insbesondere an 3-Position der D-Glucose, sowie eine Reihe von anderen Schutzgruppen toleriert. Danach konnten 4,6-*O*-Benzylidenacetale regioselektiv zu den entsprechenden 4-*O*-Benzylethern geöffnet werden. Dieses geschah reduktiv mit Boran-THF-Komplex in Verbindung mit Lewis-Säuren wie z. B. Dibutylboryl-trifluormethansulfonat unter sehr milden Reaktionsbedingungen und mit hohen Ausbeuten.

In einem ersten Versuch konnte die Verbindung **48** nach dieser Methode zum 3,6-Diolderivat **60** umgesetzt werden. Die Hydroxygruppe an C-3 musste dabei nicht geschützt werden. Hauptkriterium, welches für die Öffnung sprach, waren die vier erwarteten sekundären Signale im dept-NMR-Spektrum. Außerdem zeigte die Substanz im Dünnschichtchromatogramm eine erhöhte Polarität im Vergleich zum Edukt und eine geringere im Vergleich zum Triol **61**.

Für diese gezielte erfolgreiche Öffnung zum 4-*O*-Benzylether **60** sprach auch die chemische Verschiebung für das sekundäre Kohlenstoffatom C-6 des D-Glucosederivates **60**. Im Edukt **48** betrug die chemische Verschiebung für C-6 des Zuckergerüsts $\delta = 69.1$ ppm. Im Produkt verschob sich das Signal signifikant für das sekundäre Kohlenstoffatom hin zu hohem Feld und betrug dann $\delta = 62.2$ ppm, was für eine R-CH₂-OH-Struktureinheit sprach. Ein entsprechender *O*-Benzylether an C-6 verursacht gewöhnlich ein Signal im ¹³C-NMR-Spektrum, das bei erheblich tieferem Feld auftritt, $\delta = \text{ca. } 68\text{--}70$ ppm.^[45]

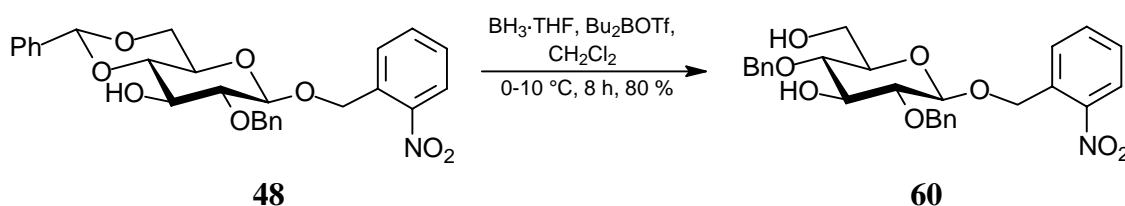


Abb. 36: Selektive Öffnung des Benzylidenacetals **48** zum 3,6-Diolderivat **60**.

In analoger Weise gelang die regioselektive Öffnung des 4,6-*O*-Benzylidenacetals des Zuckers **57** unter Bildung des entsprechenden Diols **62**. Die Esterfunktion wurde dabei durch das Boran nicht reduziert.^[46]

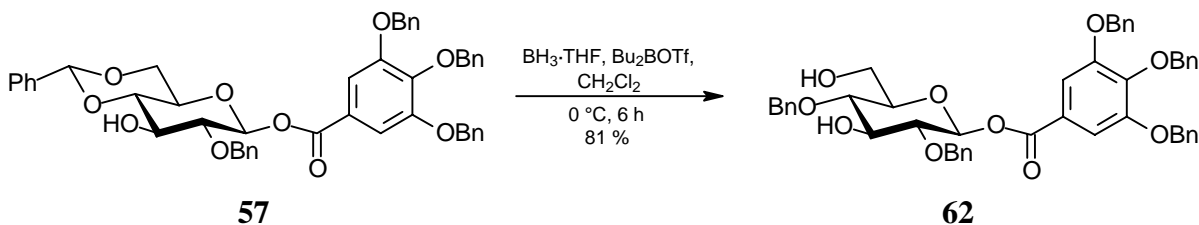


Abb. 37: Selektive Öffnung des Benzylidenacetals **57** zum Diol **62**.

Die synthetisierten 3,6-Diolderivate **60** und **62** stellen sehr interessante Kupplungsbausteine für eine Reihe von außergewöhnlichen Ellagitanninen dar, beispielsweise für eine potentielle *Corilagin*-Vorstufe (**87**, s. Abb. 62).

3.2. Totalsynthesen biologisch wirksamer Naturstoffe aus der Klasse der Ellagitannine

3.2.1. Erste Totalsynthese von Galloyl 2-*O*-galloyl-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**65**)

Der Naturstoff Galloyl 2-*O*-galloyl-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**65**) wurde erstmals von Yoshida erwähnt.^[47] 1994 gelang ihm die Isolierung der Substanz aus *Camellia Oleifera*. Extrakte dieser Pflanze, die in Südchina und Taiwan weit verbreitet ist, werden u.a. gegen Hautkrankheiten und zur Behandlung von Blutungen eingesetzt.^[47]

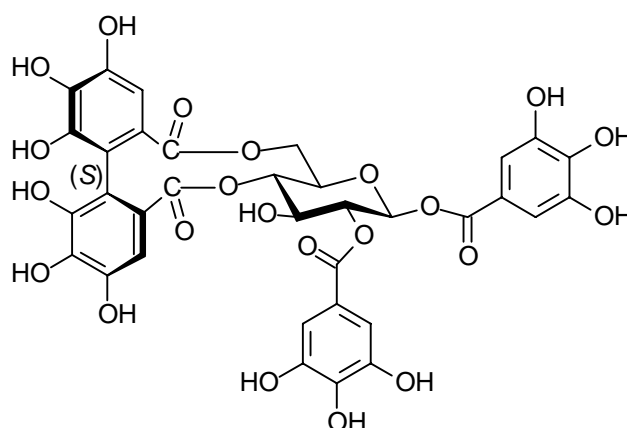


Abb. 38: Der Naturstoff **65**.

Zu dieser Verbindung waren bis dato keinerlei chemische bzw. physikalische Daten publiziert worden. Daher sollte versucht werden, den Naturstoff erstmalig synthetisch darzustellen und zu charakterisieren. Die Stereochemie sollte durch die Synthesesequenz eindeutig bestimmt sein.

Ausgangsmaterial zur Herstellung des Naturstoffes **65** war der durch die selektive β -Acylierung der 3-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranose (**56**) erhaltene Monoester **58**. In einer Steglich-Veresterung wurde dieser Baustein mit Tri-*O*-benzylgallussäure (**28**) zu dem entsprechenden Diester **59** umgesetzt.

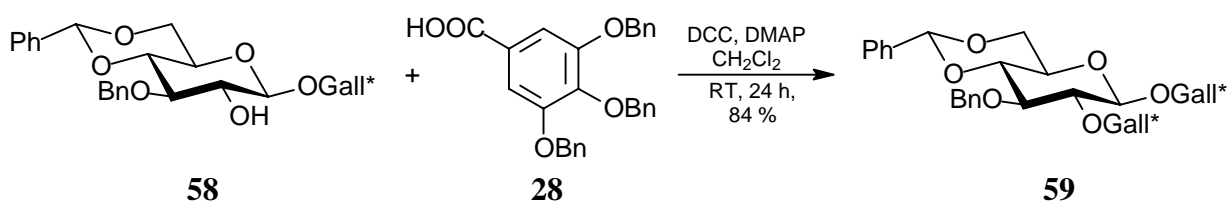


Abb. 39: Synthese von Diester **59**.

Im nächsten Schritt erfolgte die saure Abspaltung des Benzylidenacetals **59**, wobei das 4,6-Diolderivat **63** erhalten wurde.

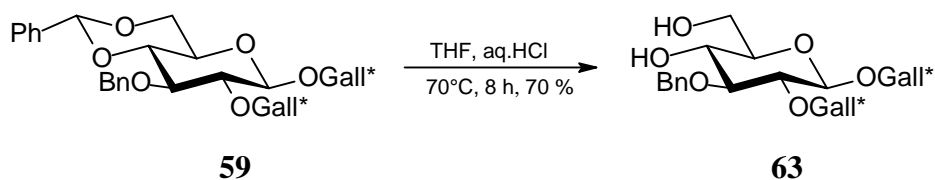


Abb. 40: Synthese von Diol **63**.

In der nächsten Stufe konnte die Umsetzung der enantiomerenreinen (*S*)-Hexabenzoyloxydiphensäure (**19**) mit dem 4,6-Diolderivat **63** zur cyclischen Vorstufe **64** erfolgen.

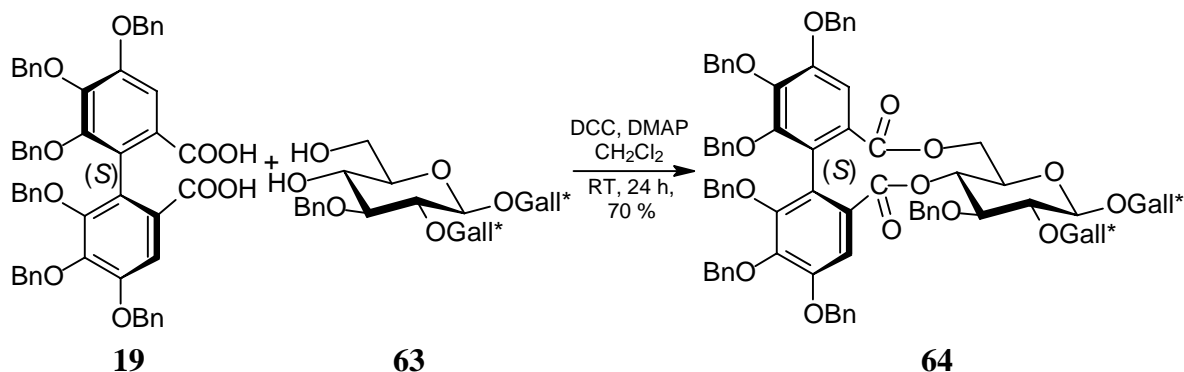


Abb. 41: Synthese des cyclischen Diesters **64**.

Im letzten Schritt wurde der totalgeschützte Naturstoff **64** mittels Wasserstoff über Palladium/Kohle entschützt. Man erhielt dabei den Naturstoff **65** in 77%iger Ausbeute.

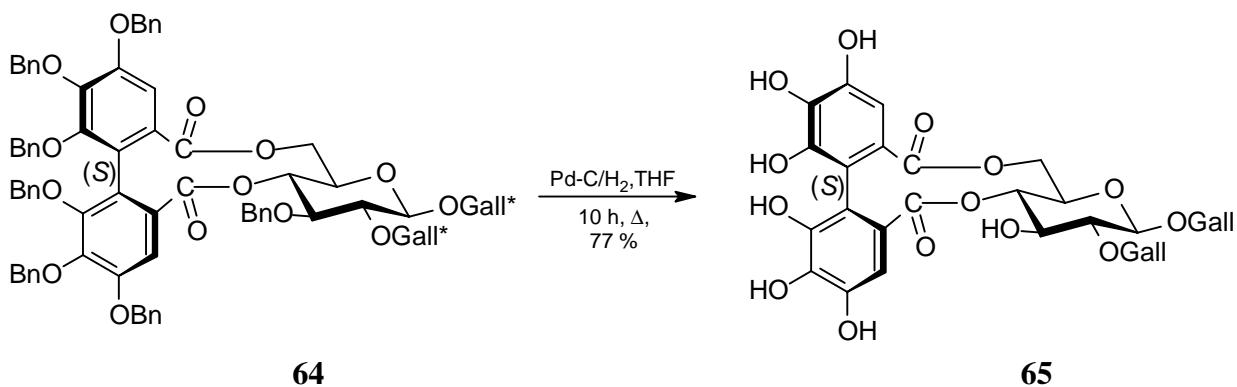
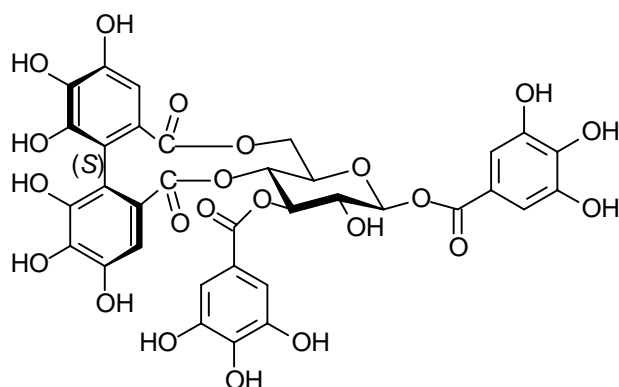


Abb. 42: Freisetzung des Naturstoffes **65**.

3.2.2. Erste Totalsynthese von Galloyl 3-*O*-galloyl-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]-β-D-glucopyranosid (**70**)

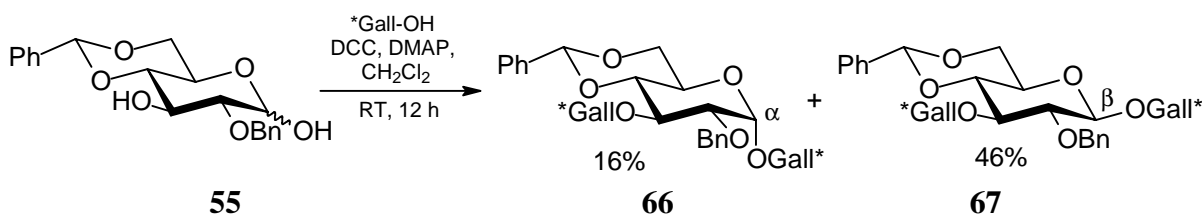
Abb. 43: Der Naturstoff **70**.

Der Naturstoff Galloyl 3-*O*-galloyl-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]-β-D-glucopyranosid (**70**) wurde erstmals 1991 von El-Mousallamy et al.^[48] aus den Blättern von *Acacia Rad-diana*, einer in Ägypten beheimateten Pflanze, isoliert und charakterisiert. Desweiteren wurde die Verbindung in der Pflanze *Reaumuria hirtella* Jaub. et

Sp. (*Tamaricaceae*)^[49] und in den Blättern der in China vorkommenden Pflanze *Bredia tuber-culata*^[50] gefunden. Außerdem konnte die Substanz bei der partiellen Hydrolyse des tetrame-ren Tannins *Hirtellin Q₁* erhalten werden.^[51]

In biologischen Tests wurde die Substanz auf ihre pharmakologische Wirksamkeit hin getes-tet. Dabei wurde gefunden, dass der Naturstoff die monocyte Iodination und die IL-1 Produk-tion stimuliert.^[52]

Ausgangsverbindung für die Synthese dieses Ellagitannins **70** war die 3-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranose (**55**). Aus Erfahrungen in der Arbeitsgruppe war bekannt, dass die Veresterung des anomeren Zentrums eines Glucosederivates mit z.B. Tri-*O*-benzylgallussäure (**28**) nach der Steglich-Methode unter Bildung eines α/β-Gemisches ablief. Für gewöhnlich waren diese Anomerengemische gut trennbar. Dieses zeigte sich auch bei der Umsetzung des Diols **55** mit zwei Äquivalenten Tri-*O*-benzylgallussäure (**28**). Dabei erhielt man die beiden Diester **67** und **66**, welche säulenchromatographisch getrennt werden konnten.

Abb. 44: Synthese von α- und β-Zucker **66** und **67**.

Das α-konfigurierte Glucosederivat **66** stellt eine wichtige Vorstufe für die Synthese von He-terophylliin A (**90**) (Galloyl 3-*O*-galloyl-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]-α-D-

glucopyranosid) dar.^[53, 54] Die strukturelle Besonderheit dieses Ellagitannins ist die relativ selten vorkommende α -Konfiguration des 4C_1 -Glucosegerüsts (s. Abb. 10).

Im weiteren Verlauf der Synthese von Naturstoff **70** wurde das Benzylidenacetal des 1,3-Diesters **67** abgespalten. Dabei erhielt man das 4,6-Diolderivat **68**.

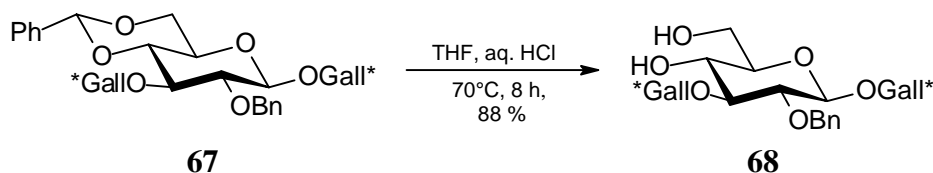


Abb. 45: Synthese von Diol **68**.

Im nächsten Schritt erfolgte die Umsetzung der enantiomerenreinen (*S*)-Hexabenzyl oxydiphensäure (**19**) mit dem Diol **68** unter Bildung des cyclischen Diesters **69**.

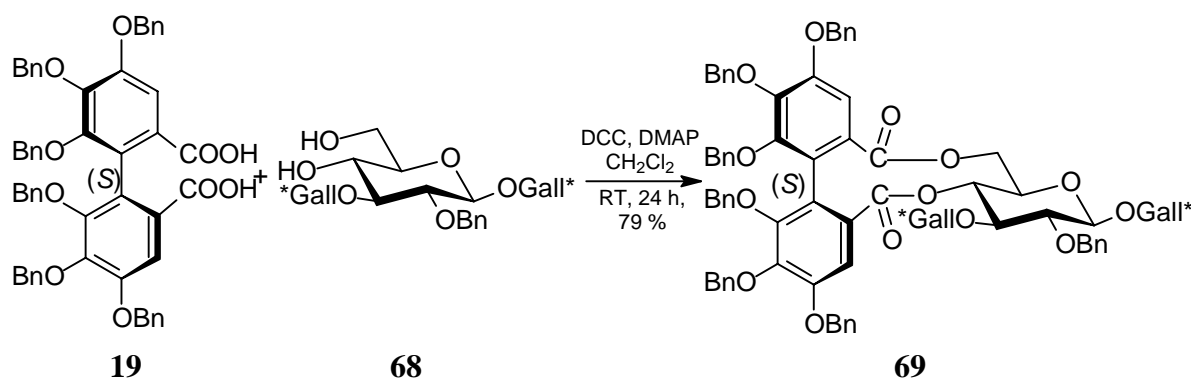
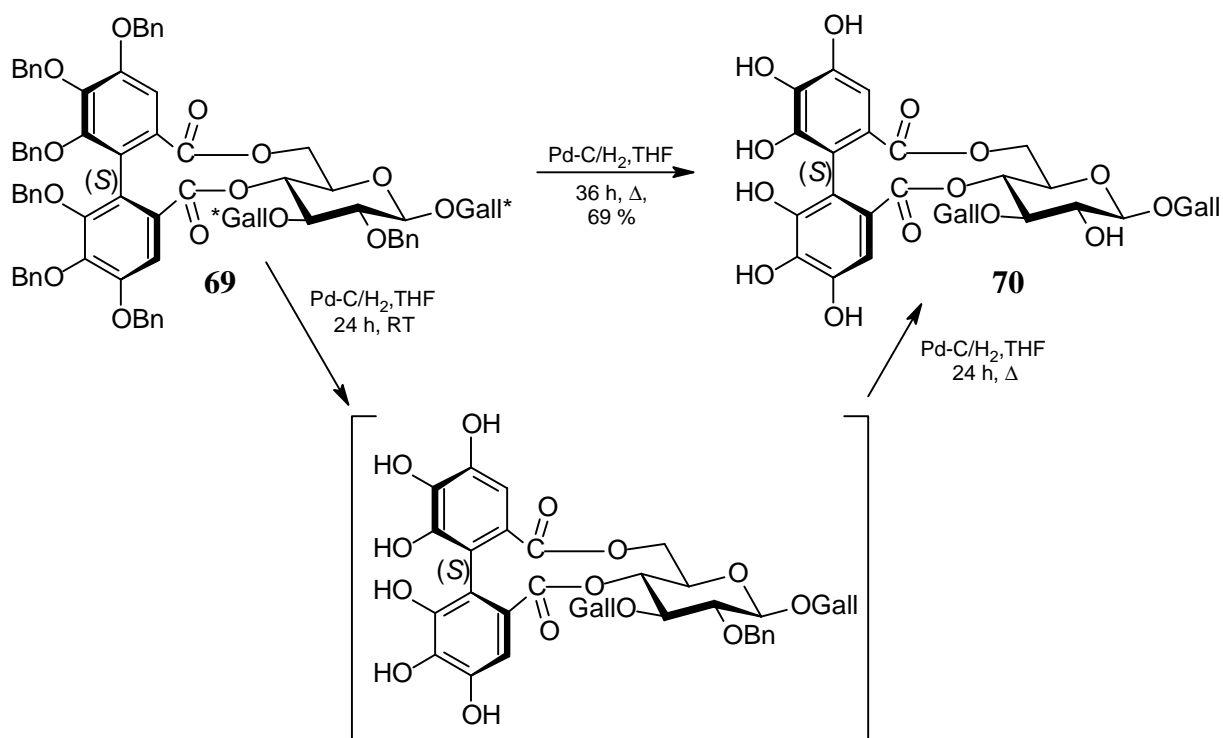


Abb. 46: Synthese des cyclischen Diesters **69**.

Beim Versuch des Entschützens nach der üblichen hydrogenolytischen Methode gab es jedoch Probleme. Unter den üblicherweise durchgeführten Standardbedingungen (Raumtemperatur und Normaldruck) konnte keine vollständige Debenzylierung der Verbindung **69** erreicht werden. Im dept-NMR war immer noch ein sekundäres Signal einer Benzylschutzgruppe vorhanden. Auch längere Reaktionszeiten und größere Katalysatormengen führten zu keinem vollständigen Ablauf der Reaktion. Aufgrund der konkreten und definierten NMR-Signale wurde vermutet, dass es sich um eine bestimmte Benzylgruppe handeln müsse. Möglicherweise handelt es sich um die Benzylgruppe an der 2-Position der Glucose (s. Abb. 47), denn die anderen peripheren Benzylgruppen an den beiden Tri-*O*-benzylgalloyleinheiten und der Hexabenzyl oxydiphosphonyleinheit lassen sich erfahrungsgemäß ohne große Probleme nach der Standardmethode entfernen. Möglicherweise ist die Benzylgruppe an 2-Position so stark durch die Substituenten an 1- und 3-Position abgeschirmt, dass dort kein Kontakt mit dem Katalysator stattfinden kann. Erst unter Erwärmung des Reaktionsansatzes wurde eine vollständige Debenzylierung erreicht.

Abb. 47: Debenzylierung von **69**.

Nach dem Entschützen konnte der Naturstoff **70** in einer Ausbeute von 69% erhalten werden. Eine Kopplungskonstante von $J = 8.2$ Hz für das Dublett des anomeren Protons im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und eine chemische Verschiebung für C-1 von $\delta = 95.4$ ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum deuteten auf eine $^4\text{C}_1$ -Konformation der D-Glucosyleinheit hin. Die gemessenen NMR-Daten des synthetischen Materials **70** stimmten mit denen für den Naturstoff **70** in der Literatur überein.^[48,49,50]

3.2.3. Abspaltung der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe durch katalytische Reduktion

Die *o*-Nitrobenzylgruppe ist eine wertvolle Schutzgruppe in der Synthese von Tanninen. Sie dient dort in erster Linie zur Maskierung des anomeren Zentrums. Die photolabile Schutzgruppe kann durch Bestrahlung mit UV-Licht gezielt entfernt werden, wobei andere vorhandene Schutzgruppen intakt bleiben.^[5,11, 27]

Von präparativem Interesse war aber auch die Frage, ob die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe wie eine herkömmliche Benzylschutzgruppe, bzgl. des Entschützens behandelt werden kann. Bisher wurde noch nicht experimentell gezeigt, dass die Abspaltung der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe auch durch die herkömmliche katalytische Reduktion mit Hilfe von Palladium/Wasserstoff möglich ist. Um diese Eigenschaft zu studieren, wurde die Modellverbin-

dung *o*-Nitrobenzyl 2,3-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**72**) ausgewählt und den Standard-Reduktionsbedingungen unterworfen (s. Abb. 49).

Wenn gezeigt werden kann, dass eine Abspaltung dieser Art möglich ist, könnte bei Synthesen von Tanninen, die am anomeren Zentrum nicht substituiert sind, der Syntheseschritt der Photoreaktion zur selektiven Abspaltung der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe eingespart werden.

3.2.4. Erste Totalsynthese von 2,3-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]-D-glucopyranosid (**73**)

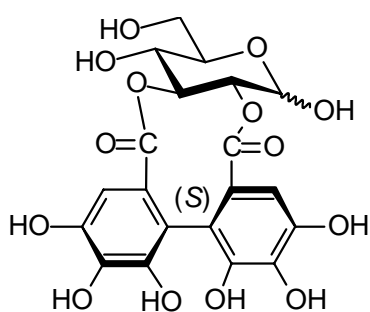


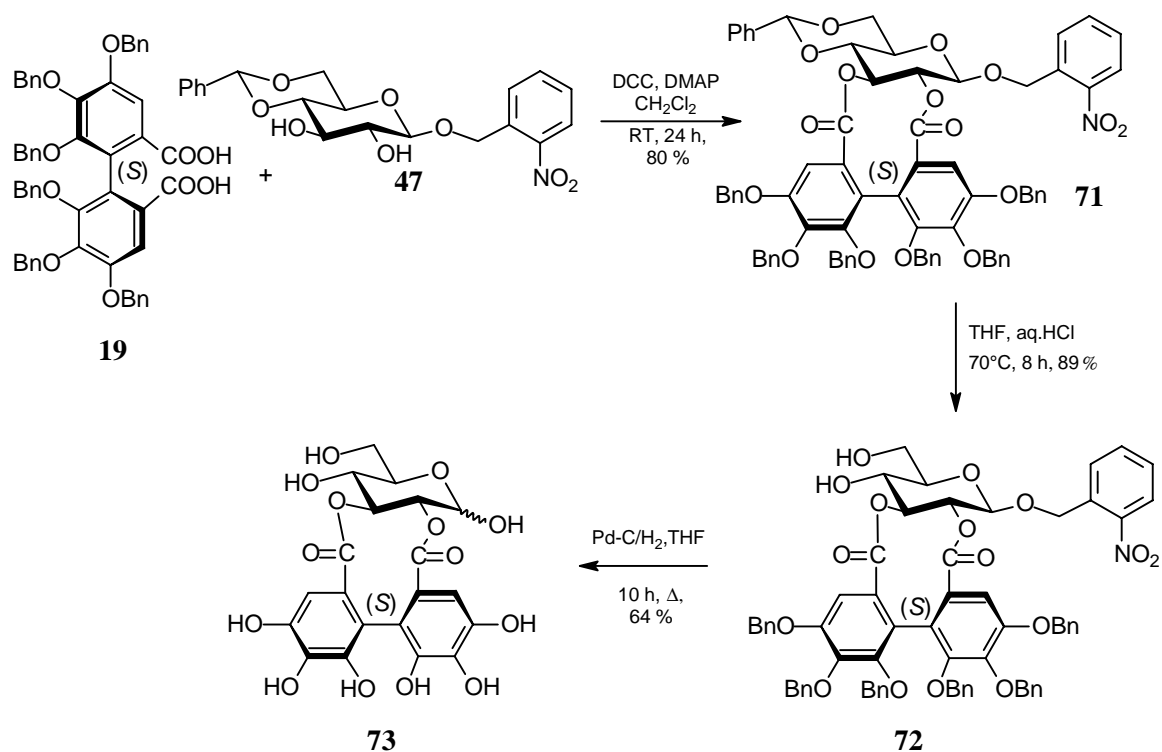
Abb. 48: Der Naturstoff **73**.

Die Verbindung 2,3-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]-D-glucopyranosid (**73**) wurde erstmals 1965 von O. Th. Schmidt^[55] im Zusammenhang mit der partiellen enzymatischen Hydrolyse von *Pedunculagin* (**76**) mit Tannase beschrieben. Es ist daher zu vermuten, dass diese Verbindung in der Natur häufig als Hydrolyseprodukt höherer Ellagitannine auftritt. Als Naturstoff wurde **73** u.a. von Nishioka et al. aus den Blättern der

Pflanze *Alnus Japonicaymifolia*^[56] und aus der Pflanze *Euphorbia Thymifolia* isoliert.^[57] Eine Totalsynthese dieser Verbindung war bisher noch nicht beschrieben worden.

Außerdem wurde diese Verbindung in mehreren biologischen Tests auf ihre pharmakologische Wirksamkeit hin untersucht. So wurde die Substanz u.a. auf ihre Antigerinnungseigenschaften,^[58] auf ihre Antioxidationsseigenschaften^[59] und die Inhibierung der Topoisomerase-II-Aktivität hin getestet.^[60]

Es war vorgesehen, den Naturstoff **73** aus der Vorstufe **72** durch katalytische Hydrogenolyse zu synthetisieren. Ausgangssubstanzen für diese Synthese waren die enantiomerenreine (*S*)-Hexabenzoyloxydiphenylsäure (**19**) und das Diol **47** (s. Abb. 49). Diese wurden in einer Steglich-Veresterung zum cyclischen Diester **71** umgesetzt. Nach Abspaltung des Benzylidenacetals mit Hilfe verdünnter Salzsäure konnte die gewünschte Vorstufe *o*-Nitrobenzyl 2,3-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**72**) erhalten werden (s. Abb. 49).

Abb. 49: Totalsynthese von Naturstoff **73**.

Das so synthetisierte Diol **72** wurde wie üblich mit Hilfe von Hydrierkatalysator und Wasserstoff entschützt. Zusätzlich wird der Reaktionsansatz unter Rückfluss erhitzt. Dabei konnte der gewünschte Naturstoff 2,3-*O*-[*(S)*-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]-D-glucopyranosid (**73**) in 64%iger Ausbeute isoliert werden. Wichtigster Beweis für die Abspaltung der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe war das Auftreten der Signale für ein α/β -Isomerengemisch für C-1 im ^{13}C -NMR-Spektrum. Dabei wurde für C-1 β eine chemische Verschiebung von $\delta = 94.5$ ppm und für C-1 α ein Wert von 91.3 ppm ermittelt. Die gemessenen NMR-Daten stimmten mit denen in der Literatur überein.^[61] Somit konnte gezeigt werden, dass sich die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe bei der katalytischen Reduktion mit Palladium/Wasserstoff wie eine normale Benzylgruppe verhält. Eine zusätzliche Bestrahlung mit UV-Licht zur separaten Abspaltung dieser Schutzgruppe war somit im Falle eines kompletten Entschützens nicht erforderlich.

3.2.5. Totalsynthese von *Pedunculagin* (76)

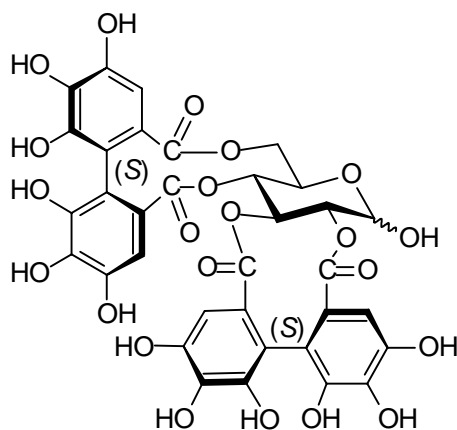


Abb. 50: *Pedunculagin* (76).

Der Naturstoff *Pedunculagin* wurde erstmals 1965 von O. Th. Schmidt aus Knoppeln isoliert und strukturaufgeklärt.^[55] Die D-Glucoseeinheit des Naturstoffes ist dabei jeweils an 2,3- und 4,6-Position mit einer (S)-HHDP-Einheiten über Esterbrücken verknüpft. Das anomere Zentrum ist frei.

Das Ellagitannin **76** ist in der Natur weit verbreitet und konnte aus vielen Pflanzen isoliert werden, so z. B. aus *Camptotheca acuminata* DECNE,^[62] *Euphorbia Thymifolia*^[57] und *Eucalyptus Delegatensis*.^[63]

Pedunculagin (76) ist von besonderem Interesse, weil es in zahlreichen Tests ausgeprägte pharmakologische Wirksamkeiten zeigte. So wurde die Substanz im Zusammenhang mit der Blutgerinnung untersucht.^[58] Unter mehreren aktiven Tanninen zeigte *Pedunculagin* (76) die beste Wirksamkeit bezüglich der Inhibierung von Thrombin. Thrombin spielt eine zentrale Rolle in der Blutgerinnungskaskade. Es katalysiert die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Die Inhibitoreigenschaften beruhen dabei auf Wechselwirkungen zwischen den Hydroxygruppen des Tannins und dem aktiven Zentrum des Enzyms.^[58] Bei einem Kontrollexperiment mit permethyliertem *Pedunculagin* wurde eine erheblich geringere Inhibitoraktivität festgestellt.

Außerdem zeigte *Pedunculagin* (76) eine fast vollständige Inhibierung der durch Adenin-5'-diphosphate und Ascorbinsäure induzierten Lipidperoxidation in den Mitochondrien von Rattenleber.^[64] Weiterhin wurden interessante Antitumoraktivitäten des Ellagitannins festgestellt.^[20,65] Desweiteren inhibiert es Topoisomerase II *in vivo*, mit einer IC₁₀₀ von 500 nM.^[20] Das ist eine um den Faktor 100 größere Aktivität als der zur Zeit in der Klinik im Einsatz befindliche Topoisomerase II-Hemmer (VP-16). Außerdem zeigt *Pedunculagin* (76) eine andere Art der Topoisomeraseinhibition als VP-16.^[20]

Die erste Totalsynthese dieses Naturstoffes **76** gelang K. S. Feldman.^[20] Seine Strategie beruhte auf dem Konzept der oxidativen Kupplung zweier an D-Glucose geknüpfter Galloyleinheiten. Neben diesem Konzept läßt sich jedoch ein präparativ einfacherer Weg beschreiben. Da bereits eine große Zahl von Verknüpfungen von (S)-Hexabenzoyloxydiphenylsäure (**19**) mit Glucopyranosiden an 2,3- und 4,6-Position bekannt sind,^[18] sollte versucht werden, die beiden (S)-Hexabenzoyloxydiphenyleinheiten jeweils nacheinander mit dem Glucosegerüst zu verknüpfen.

Das kann beispielsweise unter Anwendung der bereits bekannten Schutzgruppenchemie erfolgen. Dabei konnte direkt an die Synthese von 2,3-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]-D-glucopyranosid (**73**) angeknüpft werden. Das dort synthetisierte Diol **72** (s. Abb. 49) diente als Ausgangsverbindung für die Synthese von *Pedunculagin* (**76**).

Im nächsten Schritt wurde (*S*)-Hexabenzoyloxydiphenensäure (**19**) mit dem Diol **72** zu der Verbindung **74** umgesetzt (Methode A, s. Abb. 51). Deutlichster Hinweis für die Bildung dieses unpolaren Tetraesters waren die vier Carbonylsignale im ^{13}C -NMR-Spektrum und der Molekülpeak mit m/z ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 2023.9 im ESI-Massenspektrum.

Überlegungen zu den unterschiedlichen Reaktivitäten der Hydroxygruppen der D-Glucose ließen einen weiteren Weg für die Synthese der Verbindung **74** als plausibel erscheinen.^[14] Es sollte versucht werden, zwei Äquivalente der enantiomerenreinen (*S*)-Hexabenzoyloxydiphenensäure (**19**) mit dem Tetrol (**46**) in einer Eintopfreaktion zu verestern (Methode B, s. Abb. 51).

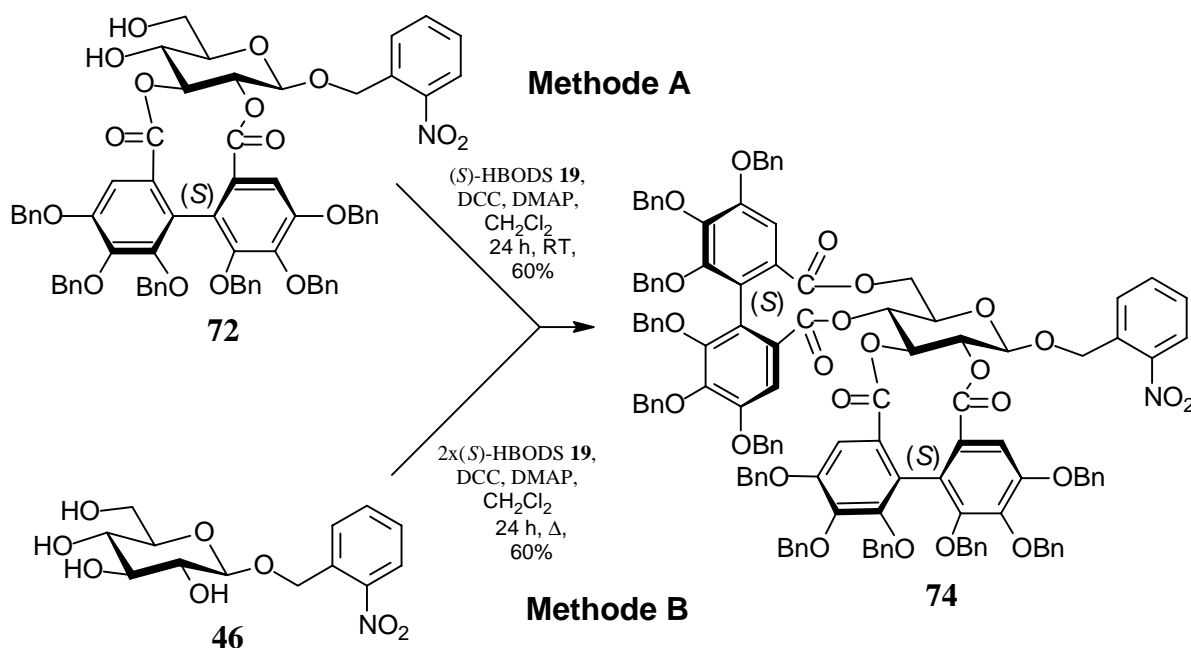


Abb. 51: Synthese von Tetraester **74**.

Da das anomere Zentrum des Tetrols **46** geschützt ist, stehen nur noch die Hydroxygruppen an C-2, C-3, C-4 und C-6 für eine Veresterung zur Verfügung. Aus Gründen der Reaktivität wird die erste zu erwartende Esterbrücke sehr wahrscheinlich zwischen einer Carboxylgruppe der Dicarbonsäure **19** und der primären Hydroxygruppe an C-6 des D-Glucosederivats **46** geknüpft werden (s. Abb. 52). Für den sich anschließenden Schritt gibt es zwei Alternativen, bestehend aus einem inter- oder intramolekularen Weg. Aus sterischen Gründen bleibt für den intramolekularen Weg nur eine Cyclisierung mit der Hydroxygruppe an C-4 unter Bildung des Diesters **III** übrig. Die beiden restlichen Hydroxygruppen an C-2- und C-3-Position des

Zuckers stehen dann für die zweite Hexabenzoyloxydiphenyleinheit zur Verfügung. Aus Gründen der Reaktivität ist zu vermuten, dass diese zuerst mit der Hydroxygruppe an C-2 verestert und somit der nächste Ringschluß eingeleitet wird (s. Abb. 52).^[14]

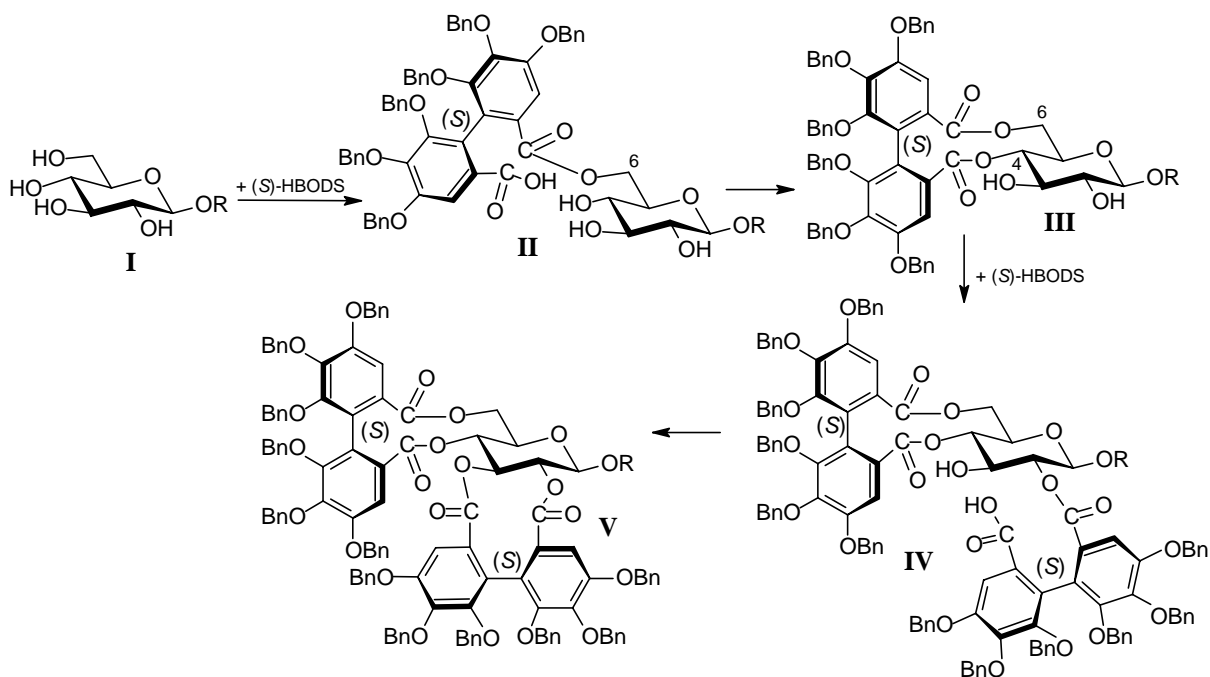


Abb. 52: Schema für den intramolekularen Ablauf der Cyclisierung.

Die Ergebnisse des Experiments schienen die angestellten Vermutungen zu bestätigen. Bei der direkten Umsetzung der enantiomerenreinen (*S*)-Hexabenzoyloxydiphenylsäure (**19**) mit dem Tetrol **46** konnte auch der gewünschte Tetraester **74** isoliert werden. Jedoch wurde eine Ausbeute von 60% erhalten. Die Ausbeute des ursprünglichen fünfstufigen Weges (Methode A) war im Vergleich zur „Tetrol-Route“ (Methode B) auch niedriger, nämlich ca. 35%.

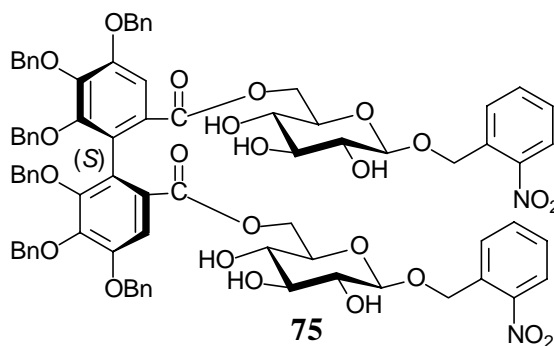


Abb. 53: Dimerbildung als denkbare Nebenreaktion bei der direkten Umsetzung des Tetrols **46**.

Die verhältnismäßig geringe Ausbeute der direkten Umsetzung (Methode B) lässt möglicherweise vermuten, dass die intermolekulare Reaktion eine nicht zu vernachlässigende Rolle

spielt, die zu unerwünschten oligomeren Nebenprodukten führt. Im Dünnschichtchromatogramm waren auch polare Reaktionsprodukte detektierbar, die jedoch nicht weiter charakterisiert wurden. Als Zwischenprodukte kann u.a. das Dimer **75** angenommen werden (s. Abb. 53), welches dann aber weiter zu oligomeren Stufen weiterreagieren kann. Auch das Arbeiten in großer Verdünnung führte zu keinen besseren Ergebnissen. Hier zeigten sich Parallelen zu den eigenen Ergebnissen (s. 3.1.3.) und denen von Itoh.^[17]

Im nächsten Schritt wurde die Vorstufe **74** der Hydrogenolyse mit Palladium auf Kohle unterworfen, ohne vorherige Bestrahlung. Dabei konnte der Naturstoff *Pedunculagin* (**76**) in 65%iger Ausbeute erhalten werden.^[20] Auch für dieses Ellagitannin war ein doppelter Datensatz im ¹³C-NMR-Spektrum, für die α - und β -Konfiguration, charakteristisch, welcher mit den Literaturdaten für den Naturstoff völlig übereinstimmte.^[20,61]

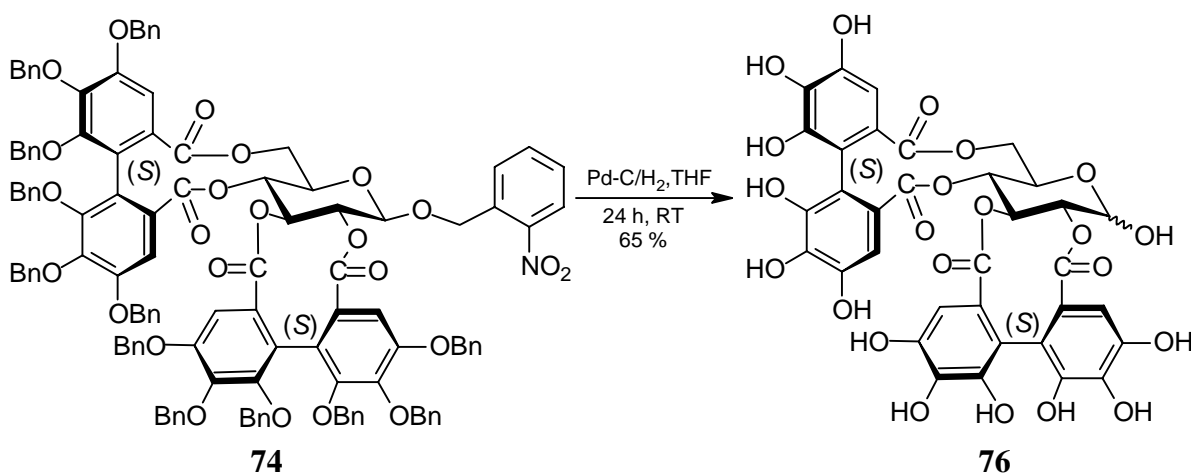


Abb. 54: Direkte Debenzylierung des *o*-Nitrobenzylderivates **74**.

3.2.6. Versuche zur Synthese von *Lagerstannin A* (**83**)

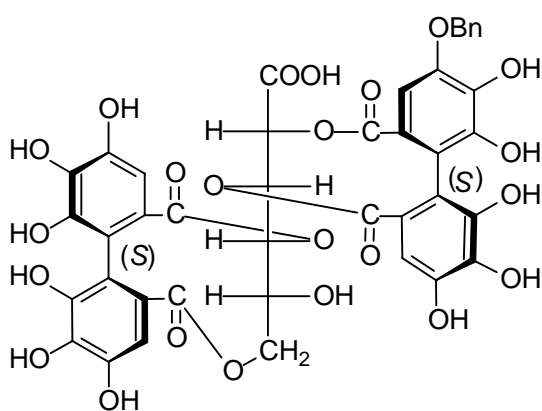


Abb. 55: *Lagerstannin A* (**83**).

Der Naturstoff *Lagerstannin A* (**83**) wurde erstmals 1992 von Nonaka isoliert und auch strukturaufgeklärt.^[12] Das Grundgerüst dieses Ellagitannins leitet sich von der Gluconsäure (**79**, **R** = **H**) ab, wobei die 2,3- und 4,6-Positionen jeweils mit (*S*)-Hexahydroxydiphenyleinheiten verknüpft sind. Die Verbindung **83** wurde aus der in Indien und Südchina beheimateten Pflanze *Lagerstroemia speciosa* (L.) Pers. (= *L. flos-reginae* RETZ.) (Lythraceae)

isoliert. Extrakte von Früchten und Blättern dieser Pflanze werden u.a. aufgrund ihrer blutzu-

ckersenkenden Eigenschaften bei *Diabetes mellitus* eingesetzt. Eine Totalsynthese dieses Naturstoffes war bisher noch nicht bekannt. Daher sollte versucht werden, eine Synthese für dieses interessante Tannin zu entwickeln. Bisheriges Problem war der Aufbau des D-Gluconsäuregrundgerüsts (s. Abb. 56). In unserer Arbeitsgruppe wurde erstmals ein Weg zur Herstellung von Ellagitanninen mit diesem Strukturmerkmal aufgezeigt.^[15] Ausgangsverbindung war ein entsprechend substituierter Zucker **77**, der durch Oxidation der sekundären Hydroxygruppe am anomeren Zentrum mit Pyridiniumdichromat in das δ -Gluconolacton **78** überführt wurde. Die sich anschließende spontane Ringöffnung führte zum entsprechenden Gluconsäurederivat des Typs **79**.^[66,67]

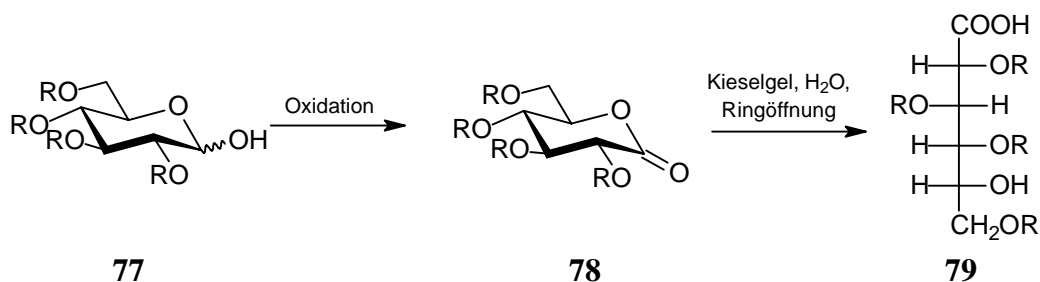


Abb. 56: Strategie zur Bildung D-Gluconsäurederivate.

Nach diesem Schema sollte nun die Synthese von *Lagerstannin A* durchgeführt werden. Ausgangsverbindung war die *Pedunculagin*-Vorstufe **74**. Durch Bestrahlung mit UV-Licht wurde die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe entfernt, wobei die Verbindung 2,3;4,6-Di-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]-D-glucopyranosid (**80**) mit 65%iger Ausbeute erhalten wurde (s. Abb. 57).

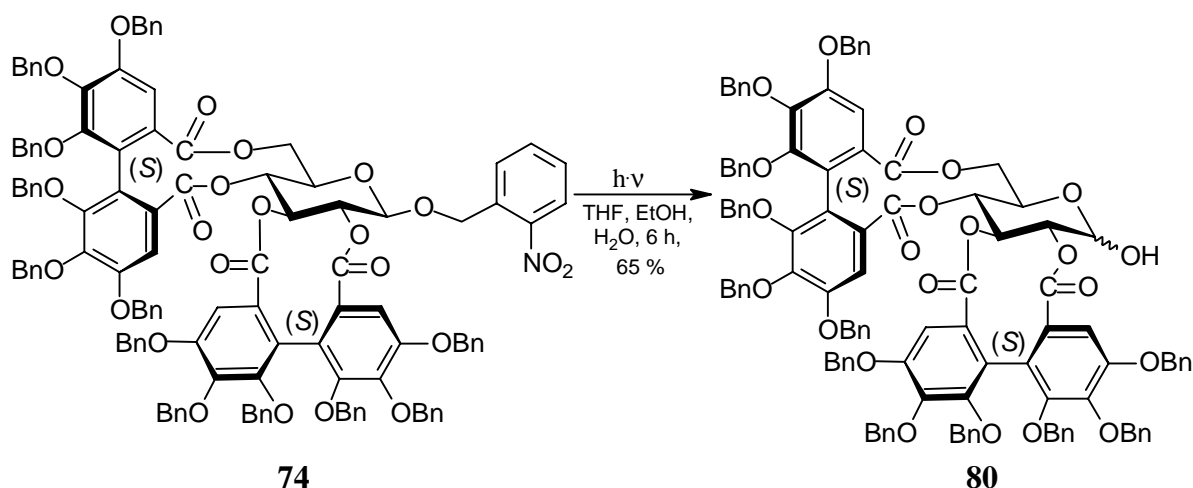


Abb. 57: Bestrahlung von Verbindung **74**.

Bei der sich anschließenden Umsetzung der Verbindung **80** mit Pyridiniumdichromat (PDC) wurde jedoch das gewünschte D-Glucono- δ -lacton **81** nicht beobachtet (s. Abb. 58). Das Lacton **81** sollte sich durch milde saure Hydrolyse auf Kieselgel zum totalgeschützten *Lager-*

stannin A **82** öffnen lassen. Dieses beruht auf der Annahme, dass die sp^2 -Hybridisierung des Lacton-C-Atoms zu einer „Einebnung“ des sechsgliedrigen Ringsystems und somit zu einem Abweichen der Idealgeometrie der D-Glucose führt, was eine erhöhte Reaktivität zur Folge hat. Die beiden wenig flexiblen bivalenten Hexabenzzyloxydiphenoyl-Substituenten tragen dazu einen erheblichen Beitrag zur erhöhten Ringspannung bei. Leider konnte das gewünschte Produkt **82** nicht isoliert werden. Stattdessen sind im Dünnschichtchromatogramm mehrere sehr polare Produkte beobachtet worden, die jedoch nicht weiter charakterisiert werden konnten. Das Edukt **80** konnte dabei nicht mehr nachgewiesen werden. Bei dem Versuch, das Produktgemisch dickschichtchromatographisch zu trennen, ist die ganze Substanz auf dem Kieselgel haften geblieben. Es konnte kein Produkt per Ethylacetat oder Aceton als Eluent vom Kieselgel mehr eluiert werden. Möglicherweise führte die zu große Spannung im D-Gluconolactonsystem zu unkontrollierten Ringöffnungsreaktionen.^[15]

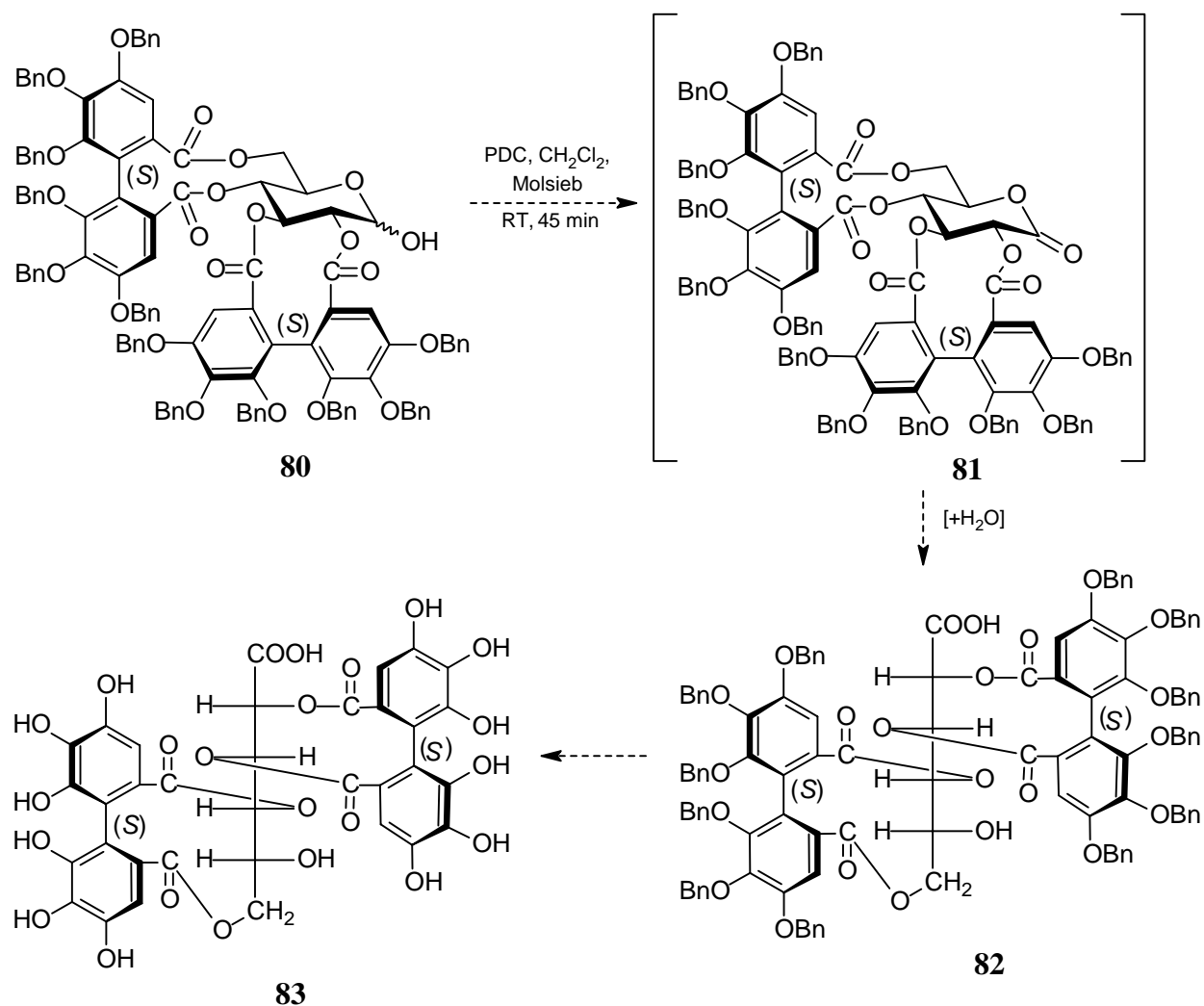


Abb. 58: Geplante Syntheseroute zum *Lagerstannin A* (**83**).

3.2.7. Versuche zur Synthese von *Corilagin* (**84**)

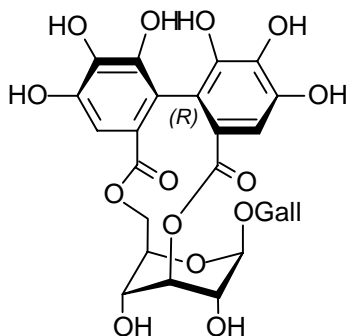


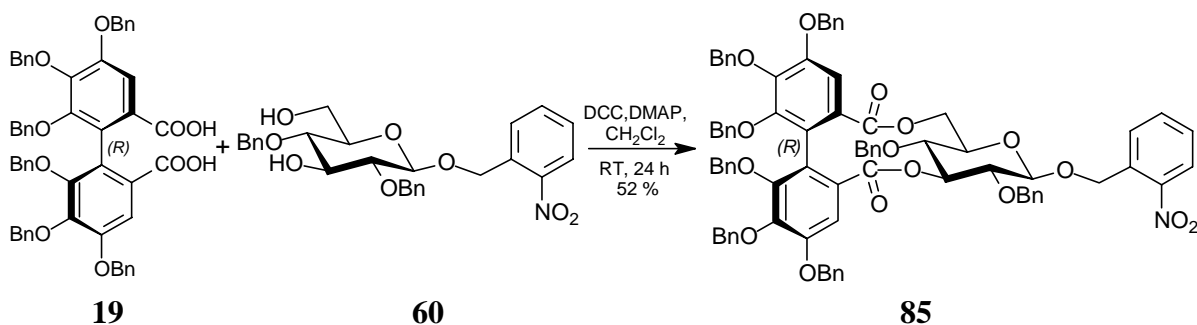
Abb. 59: *Corilagin* (**84**).

Bei dem Naturstoff *Corilagin* (**84**) handelt es sich um das Ellagitannin Galloyl 3,6-*O*-[(*R*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenyl]-(¹C₄/1B)-β-D-glucopyranosid. Die Verbindung wurde erstmals 1951 von O. Th. Schmidt aus *Dividivi*-Extrakten und aus *Caesalpinia coriaria* isoliert.^[68,69] In der traditionellen chinesischen Medizin wurden Extrakte der Pflanze *Phyllanthus urinaria* aufgrund ihrer antiviralen und antibakteriellen Wirkung als Heilmittel verabreicht. Aus diesen Extrakten konnte ebenfalls *Corilagin* (**84**) isoliert werden.^[70] Desweiteren wurde das Ellagitannin **84** u.a. in den Wurzeln von *Euphorbia fisheriana*^[71] und dem Granatapfel der Pflanze *Punica granatum*^[72] isoliert. Einen hohen Gehalt an *Corilagin* (**84**) weisen außerdem die getrockneten Früchte von *Terminalia chebula*, die Myrobalanen, auf.^[73]

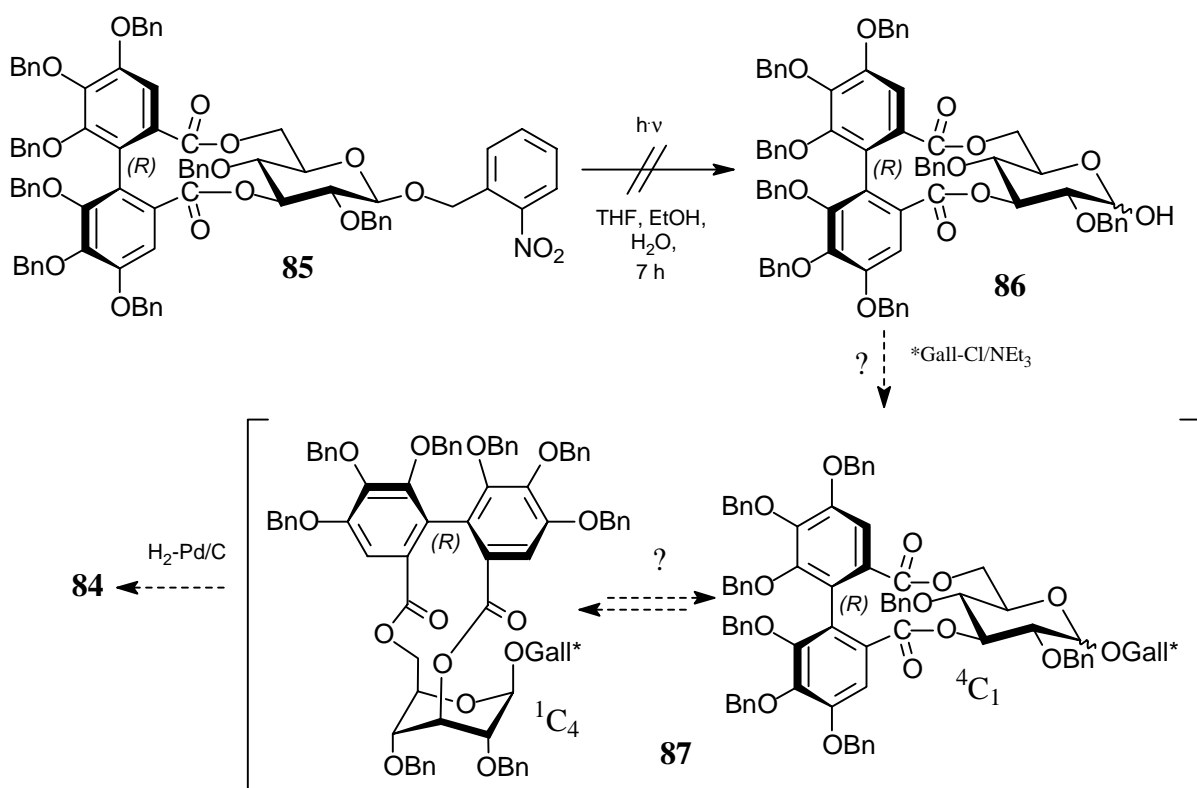
Durch Abbaumethoden hat O. Th. Schmidt u.a. gefunden, dass es sich bei dem Polyol des *Corilagins* (**84**) um eine β-konfigurierte D-Glucoseeinheit handelt, wobei das anomere Zentrum mit einer Galloyleinheit substituiert ist. Eine (*R*)-konfigurierte Hexahydroxydiphenyleinheit ist an 3,6-Position mit dem Zucker verknüpft.^[74] Weitere Besonderheit ist die aus dem Substitutionsmuster resultierende ¹C₄-Konformation der D-Glucoseeinheit.^[68,75,76]

In zahlreichen biologischen Tests wurde *Corilagin* (**84**) auf seine biologischen Aktivitäten hin untersucht. Dabei wurde eine große Anzahl von interessanten pharmakologischen Eigenschaften entdeckt. So inhibiert der Naturstoff **84** z.B. die Adrenalin-induzierte Lipolysis in aus Ratten isolierten Fettzellen.^[77] Außerdem wurde gefunden, dass *Corilagin* (**84**) den Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI-1) selektiv hemmt und dabei möglicherweise eine wichtige Rolle bei der beschleunigten Plasmin-induzierten Thrombolyse durch Erhalt der Gewebe-Plasminogenaktivator-(tPA)-Aktivität spielt.^[70]

Aufgrund der vielversprechenden pharmakologischen Wirksamkeiten ist *Corilagin* (**84**) ein interessantes Synthesziel. Für die Totalsynthese dieses Ellagitannins wurde in einem ersten Anlauf geplant, enantiomerenreine (*R*)-Hexabenzoyloxydiphenylsäure (**19**) mit dem 3,6-Diolderivat der D-Glucose **60** zu verestern. Bei dieser Umsetzung kam es auch zur Bildung des gewünschten cyclischen Diesters *o*-Nitrobenzyl 3,6-*O*-[(*R*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyldiphenyl]-β-D-glucopyranosid (**85**). Bei diesem Baustein konnte auch noch eine ⁴C₁-Konformation der D-Glucoseeinheit angenommen werden, weil die chemische Verschiebung für C-1 des Zuckers **85** im ¹³C-NMR-Spektrum δ = 103.0 ppm betrug, was für die ⁴C₁-Konformation sprach.

Abb. 60: Umsetzung der (*R*)-HBODS **19** mit dem 3,6-Diolderivat **60**.

Doch die Versuche, die Verbindung **85** durch UV-Bestrahlung in das 3,6-*O*-[(*R*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyldiphenoyl]-D-glucopyranosid (**86**) zu überführen, schlugen fehl. Nach Aufarbeitung des Ansatzes konnte die gewünschte Verbindung **86** nicht erhalten werden (s. Abb. 61). Im nächsten Schritt wäre eine selektive β -Galloylierung vorgesehen gewesen. Diese hätte möglicherweise zum Undecabenzylcorilagin (**87**) geführt (s. Abb. 61). Dieser cyclische Diester **87** wäre auch aus stereochemischer Sicht von großem Interesse, weil man an dieser Verbindung möglicherweise die dynamischen Konformationsänderungen (z. B. von 4C_1 nach 1C_4) des Zuckers studieren könnte.

Abb. 61: Strategie zur Synthese von *Corilagin* (**84**).

Eine sich anschließende Hydrogenolyse hätte möglicherweise den Naturstoff **84** geliefert.

Alternativ dazu wurde die (*R*)-HBODS **19** mit dem bereits galloylierten 3,6-Diolderivat der D-Glucose **62** umgesetzt. Doch auch bei dieser Reaktion konnte die unpolare Verbindung **87** nicht beobachtet werden. Es konnte kein unpolares Reaktionsprodukt detektiert werden, welches auf die mögliche Bildung des Undecabenzylcorilagins (**87**) hätte schließen lassen können.

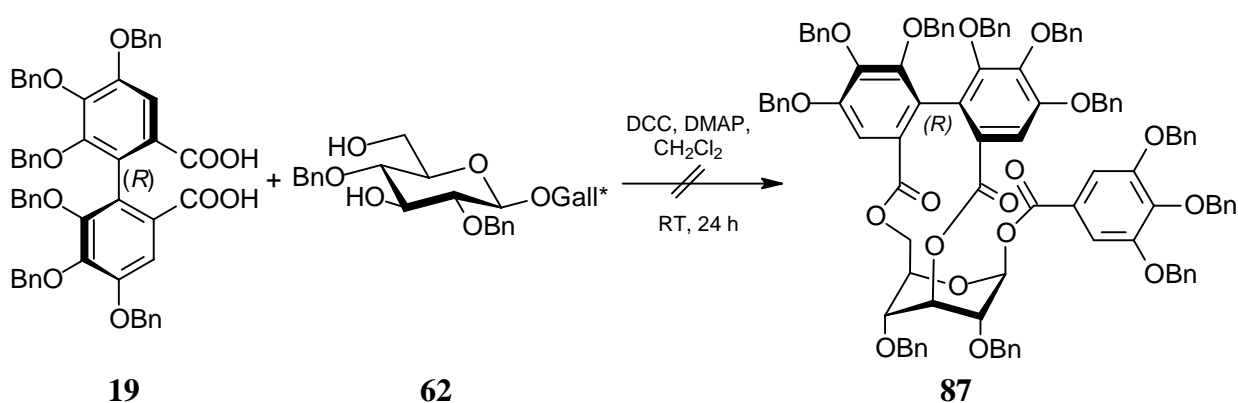


Abb. 62: Versuch zur Synthese von Undecabenzylcorilagin (**87**) über das Diol **62**.

4. Zusammenfassung und Ausblicke

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Totalsynthesen ausgesuchter Naturstoffe aus der Klasse der Ellagitannine, die durch ihre biologischen Aktivitäten, z.B. gegenüber HIV und Krebs, in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt sind. Durch lineare und konvergente Synthesen können aus den drei geschützten Grundbausteinen (*R*)- bzw. (*S*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenoyl-6,6'-dicarbonsäure (**19**), 3,4,5-Tri-*O*-benzylgallussäure (**28**) und entsprechend funktionalisierten Derivaten der Glucopyranose die jeweiligen totalgeschützten Vorstufen der biologisch aktiven Ellagitannine aufgebaut werden. Im letzten Reaktionsschritt wird der jeweilige Naturstoff durch Entschützen des Vorläufers freigesetzt.

Im Rahmen der Synthesen der Glucosederivate ergaben sich jedoch Probleme bei der regioselektiven Monobenzylisierung von *o*-Nitrobenzyl 4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**47**), die noch nicht geklärt werden konnten. Die Bildung eines nur sehr schwer trennbaren Produktgemisches, bestehend aus *o*-Nitrobenzyl 2-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**48**) und *o*-Nitrobenzyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**49**), führte zu erheblichen Schwierigkeiten im weiteren Syntheseplan. Erst die Abspaltung der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe ermöglichte die Trennung von 2-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranose (**55**) und 3-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranose (**56**). Anschließend wurden die erhaltenen Regioisomere **55** und **56** jeweils mit Tri-*O*-benzylgalloylchlorid (**28**) acyliert. Dabei wurde in beiden Fällen bemerkenswerterweise nur das anomere Zentrum und zwar stereoselektiv β -galloyliert.

Durch diese Synthesemethoden konnten folgende Naturstoffe erstmals totalsynthetisiert werden: 2,3-*O*-(*S*)-Hexahydroxydiphenoyl-D-glucopyranosid (**73**), Galloyl 2-*O*-galloyl-4,6-*O*-(*S*)-Hexahydroxydiphenoyl- β -D-glucopyranosid (**65**) und Galloyl 3-*O*-galloyl-4,6-*O*-(*S*)-Hexahydroxydiphenoyl- β -D-glucopyranosid (**70**). Bei der Synthese von 2,3-(*S*)-Hexahydroxydiphenoyl-D-glucopyranosid (**73**) konnte erstmals gezeigt werden, dass die Abspaltung der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe am anomeren Zentrum des Zuckers auch durch katalytische Debenzylierung mit Hilfe von Palladium/Wasserstoff erfolgen kann. Hierdurch kann die ansonsten praktizierte photolytische Abspaltung der Schutzgruppe ggf. eingespart werden.

Ein weiterer Erfolg war die optimierte Totalsynthese von *Pedunculagin* (**76**) in nur zwei Stufen über die direkte Umsetzung von enantiomerenreiner (*S*)-Hexabenzoyloxydiphenylsäure (**19**) mit dem *o*-Nitrobenzyl- β -D-glucopyranosid (**46**) und der sich anschließenden Abspaltung aller Schutzgruppen.

Außerdem konnten Beiträge zu den Totalsynthesen der Naturstoffe *Lagerstannin A* (**83**) und *Corilagin* (**84**) in Form von Vorstufen geliefert werden.

Zukünftig sind Synthesen weiterer interessanter Ellagitannine wie z. B. *Casuarictin* (**88**, s. Abb. 63) und *Heterophyllin A* (**90**, s. Abb. 64) nach den hier beschriebenen Synthesemethoden realisierbar.

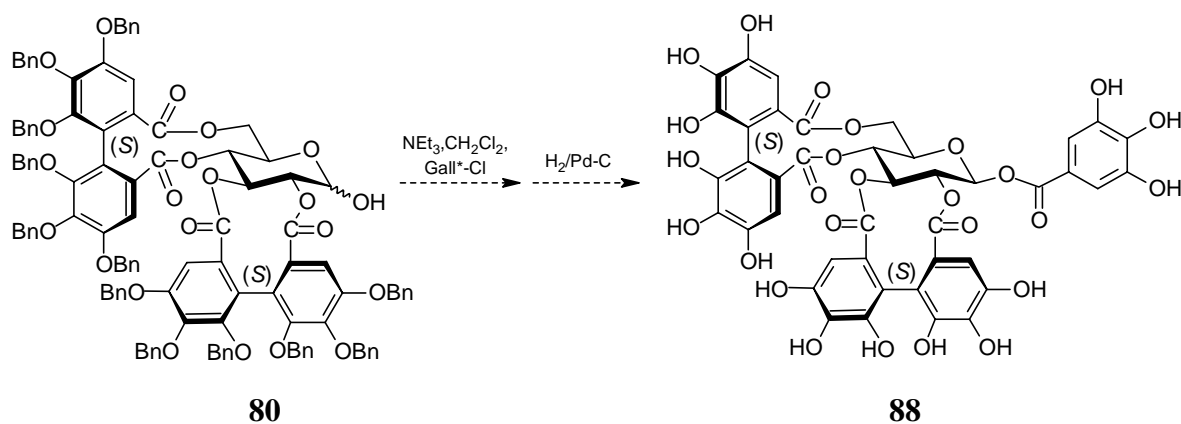


Abb. 63: Strategie zur Totalsynthese von *Casuarictin* (**88**).

Für den Naturstoff *Heterophyllin A* (**90**) müsste in diesem Zusammenhang noch nach einer effektiveren Methode der selektiven α -Galloylierung gesucht werden. Zwar liefert die Steglich-Veresterung von 2-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranose (**55**) auch die entsprechende α -Vorstufe **66** (s. Abb. 44), jedoch nur mit einer Ausbeute von 16%.^[26]

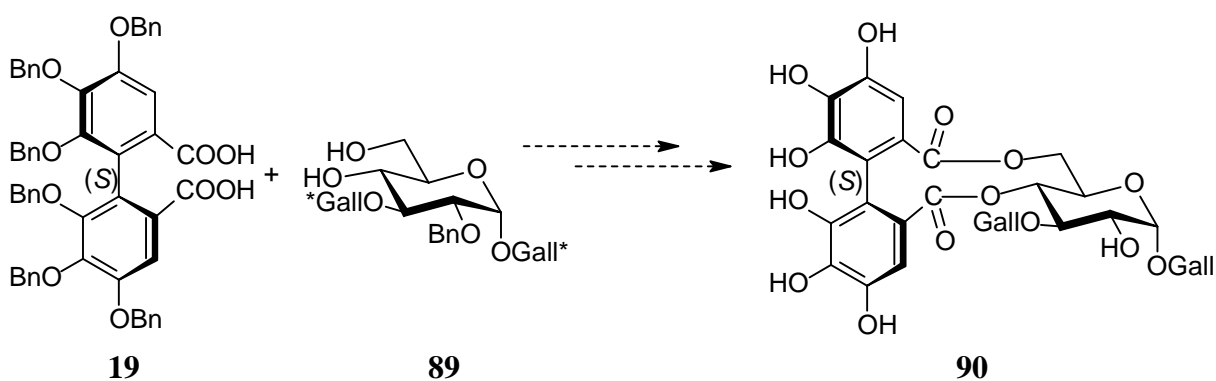


Abb. 64: Strategie zur Totalsynthese von *Heterophyllin A* (**90**).

5. Experimenteller Teil

5.1. Allgemeines

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Geräte und Materialien eingesetzt (siehe Tab. 1).

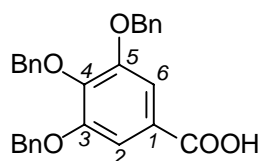
Methode/Gerät/Apparatur	Spezifikation/Produkt
Chromatographie	Kieselgel-Fertigplatten (Kieselgel SIL G-200 UV ₂₅₄ und Kieselgel C ₁₈ RP-18W/UV ₂₅₄) der Fa. Merck, Kieselgel 60 (230-400 mesh, 0.040-0.063 mm) der Fa. Merck
Schmelzpunktbestimmung	Büchi SMP-20 (Werte sind nicht korrigiert)
Elementaranalyse	PERKIN-ELMER Elemental Analyser 2400
FT-IR-Spektroskopie	FT-IR Spektrometer NICOLET 510 P
UV/VIS-Spektroskopie	SHIMADUZU UV/VIS Spektrophotometer UV-2101 PC
NMR-Spektroskopie	Bruker AMX 200 Bruker AMX 300
Bestrahlungsapparatur	Quecksilberdampfampe TQ-Strahler 150, PYREX-Glas-Apparatur
Massenspektrometrie	MAT 8200, Esquire

Tab. 1: Überblick über die verwendeten Geräte und Materialien.

An dieser Stelle möchte ich mich bei der Zentralen Analytik der Universität-GH Paderborn für die Aufnahme spektroskopischer und analytischer Daten bedanken. Mein besonder Dank gilt Frau Cimburek, Frau Ch. Gloger und Frau K. Stolte. Weiterer Dank gilt Frau I. Beetz (Mikroanalytisches Laboratorium, Kronach, Elementaranalysen) und Herrn Dr. Th. Dülcks (Massenspektrometrie, Universität Bremen).

5.2. Synthesevorschriften

5.2.1. Synthese von 3,4,5-Tri-*O*-benzylgallussäure (28)



28

Eine Lösung von 47.0 g (0.25 mol) Gallussäure-Monohydrat (**1**) in 500 ml Ethanol wird mit 250 ml einer 1 N aq. NaOH-Lösung und 187.5 ml (1.63 mol) Benzylchlorid versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Anschließend läßt man 275 ml einer 5 N aq. NaOH-Lösung innerhalb von ca. 90 min zum siedenden Ansatz tropfen und erhitzt nach beendeter Zugabe noch 1 h lang unter Rückfluss. Darauf folgend wird dem Reaktionsgemisch 50 ml einer 40%igen aq. KOH-Lösung zugefügt und weitere 60 min lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die (obere) wässrige Phase separiert und vorsichtig mit konz. Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält die 3,4,5-Tri-*O*-benzylgallussäure (**28**) in Form eines farblosen Feststoffes.

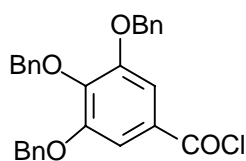
Ausbeute: 60.2 g (0.17 mol, 67%).

Schmelzpunkt: 195 °C (Lit.^[31] 189 °C, Lit.^[78] 196.0–196.5 °C)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 5.06 (s, 2 H, OCH₂Ph), 5.19 (s, 4 H, OCH₂Ph), 7.28–7.50 (m, 17 H, Ar-*H*), 13.02 (s, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 71.0 und 75.1 (s, OCH₂Ph), 109.0 (t, Gall*-C-2 und Gall*-C-6), 126.9 (q, Gall*-C-1), 128.4, 128.8, 129.0, 129.1 und 129.3 (t, Ar-C), 137.7 und 138.2 (q, Ar-C), 141.8 (q, Gall*-C-4), 152.9 (q, Gall*-C-3 und Gall*-C-5), 167.6 (q, COOR).

5.2.2. Synthese von 3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloylchlorid (**29**)



29

Eine Lösung von 5.00 g (11.4 mmol) 3,4,5-Tri-*O*-benzylgallussäure (**28**), 100 ml abs. Benzol und 100 ml Thionylchlorid, das über Leinöl destilliert wurde, wird 1 h lang unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss erhitzt. Nach etwa 30 min ist die Gasentwicklung beendet. Nach dem Erkalten auf Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz bei 40 °C im Vakuum bis zur Trockne eingengt und der Rückstand in wenig heißem Benzol aufgenommen. Aus der benzolischen Lösung fällt das Rohprodukt nach Zusatz von Petrolether aus. Nach Umkristallisation (Benzol/Petrolether) erhält man das 3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloylchlorid (**29**) in Form feiner weißer Nadeln.

$R_{f,29}$ (CH_2Cl_2) = 0.80.

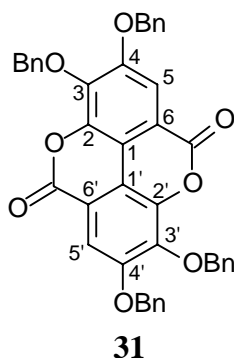
Ausbeute: 4.64 g (10.1 mmol, 89%).

Schmelzpunkt: 116 °C, Lit.^[32] 115-116°C).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.20 (s, 4 H, OCH_2Ph), 5.24 (s, 2 H, OCH_2Ph), 7.34 und 7.35 (s, 2 H, Gall*-*H*-2 bzw. Gall*-*H*-6), 7.42–7.50 (m, 15 H, Ar-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 71.8 und 75.7 (s, OCH_2Ph), 111.4 (t, Gall*-*C*-2 und Gall*-*C*-6), 128.0 (t), 128.2 (q, Ar-*C*), 128.6, 128.7 und 128.9 und 129.1 (t, Ar-*C*), 136.6 und 137.5 (q, Ar-*C*), 145.0 (q, Gall*-*C*-4), 153.0 (q, Gall*-*C*-3 und Gall*-*C*-5), 168.0 (q, *COOR*).

5.2.3. Synthese von 3,3',4,4'-Tetra-*O*-benzylellagsäure (**31**)



Eine Suspension, bestehend aus 10.0 g (33.1 mmol) Ellagsäure ⁱ⁾ (**30**), 40.0 g (289 mmol) fein gemörsertem Kaliumcarbonat ⁱ⁾, 2.50 g (15.1 mmol) Kaliumiodid ⁱⁱ⁾, 35 ml (304 mol) frisch destilliertem Benzylchlorid (Fluka) und 200 ml Acetophenon (Fluka), wird unter kräftigem Rühren auf 140 °C erhitzt und dann bis zum Nachlassen der CO_2 -Entwicklung (Blasenzähler-Kontrolle) etwa 18 h lang bei dieser Temperatur gehalten. Danach wird der Reaktionsansatz 15 min lang auf 170 °C erhitzt und rasch abfiltriert. Der Rückstand wird solange mit heißem Acetophenon gewaschen, bis das Filtrat farblos ist. Beim Abkühlen kristallisieren schon nach kurzer Zeit feine Nadeln aus der Mutterlauge aus, die abfiltriert und mit 100 ml kaltem Acetophenon sowie mit 150 ml Et_2O gewaschen werden. Das Rohprodukt wird zur Reinigung aus Acetophenon umkristallisiert. Man erhält die tetrabenzylierte Ellagsäure (**31**) nach Trocknung im Vakuum in Form feiner weißer Nadeln, die sich unter Lichteinfluss blassgelb färben. Ausbeute: 15.2 g (22.9 mmol, 69%), Lit.^[24] 70%.

Hinweise:

i) bei 300 °C im Hochvakuum ausgeheizt; ii) bei 150 °C im Hochvakuum getrocknet.

3,3',4,4'-Tetra-*O*-benzylellagsäure (31):

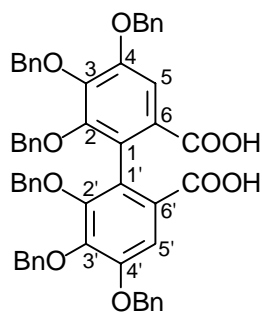
$R_{f,31}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CCl}_4$ 80:20) = 0.16.

Schmelzpunkt: 268 °C, Lit.^[24] 267 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5.37 (s, 4 H, OCH_2Ph), 5.41 (s, 4 H, OCH_2Ph), 7.36–7.52 (m, 22 H, Ar-*H*).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3064 (aromat. CH-Valenz), 3033 (aromat. CH-Valenz), 2940 (aliphat. CH-Valenz), 2877 (aliphat. CH-Valenz), 1745 (CO-Valenz, Ester), 1605, 1497 (aromat. CC-Valenz), 1455, 1409, 1362, 1336, 1321, 1259, 1186 (CO-Valenz, Ether), 1088 (CO-Valenz, Ether), 1000, 969, 907, 756, 731, 700.

5.2.4. Synthese von *rac*-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzyl oxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (19)



***rac*-19**

Methode A nach O. Th. Schmidt:^[24]

15.2 g (22.9 mmol) 3,3',4,4'-Tetra-*O*-benzylellagsäure (**31**), 35.0 g (624 mmol) fein gepulvertes Kaliumhydroxid und 125 ml (137.5 g, 1.09 mol) Benzylchlorid werden unter kräftigem Rühren langsam auf 145 °C erhitzt. Bei ca. 135 °C geht die Tetra-*O*-benzylellagsäure plötzlich unter erheblicher Wärmeentwicklung in Lösung. Anschließend wird noch 15 min auf 145 °C gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Chloroform verdünnt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Chloroform unter Normaldruck und die Hauptmenge des Benzylchlorids im Hochvakuum (bei ca. $6.0 \cdot 10^{-2}$ mbar/100°C) abdestilliert. Der erhaltene viskose Rückstand wird zur Verseifung des entstandenen Benzylesters in 125 ml Aceton gelöst und mit einer Lösung von 22 g Kaliumhydroxid in Methanol, dem einige ml Wasser zugesetzt werden, 3 h unter Rück-

fluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeeengt, in Aceton aufgenommen und tropfenweise mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert. Dabei setzt sich eine ölige Schicht ab, die in Chloroform aufgenommen wird. Nach Entfernung des Chloroforms am Rotationsverdampfer wird der bei der Reaktion entstandene Benzylalkohol im Hochvakuum (bei ca. $6.0 \cdot 10^{-2}$ mbar/100°C) abdestilliert. Der verbleibende zähflüssige Sirup wird nun mehrmals mit Petrolether verrührt. Der Petrolether wird dekantiert. Das erhaltene Rohprodukt wird anschließend aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert. Man erhält die racemische 2,2',3,3',4,4'-Hexabenzyl oxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (**19**) in Form eines blassgelben Feststoffes (Ausbeute: 12.7 g, 14.4 mmol, 63% ausgehend von **31**).

Methode B durch Phasentransferkatalyse:^[33]

25.0 g (74.0 mmol) Ellagsäure-Dihydrat (**30**, Fluka) werden in 200 ml (1.50 mmol) einer wässrigen 7.5 M Kaliumhydroxidlösung gelöst. Die tief dunkle Phase wird unter kräftigen Rühren mit 400 ml Dichlormethan, 200 ml (0.81 mol) Benzylbromid (Acros) und 1.40 g (3.79 mol) Tetra-*n*-butylammoniumiodid (Merck) versetzt. Der Ansatz wird 4 Tage bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Am Rotationsverdampfer wird anfangs das Dichlormethan und anschließend im Hochvakuum (0.1 mbar/100°C) das überschüssige Benzylbromid entfernt. Das rückbleibende viskose Öl wird mit 300 ml Aceton und 34.0 g (0.61 mol) Kaliumhydroxid, gelöst in 100 ml Methanol und 25 ml Wasser, versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Verseifung wird der Ansatz am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mit 200 ml Wasser versetzt und mehrmals mit Petrolether extrahiert. Anschließend wird mit 250 ml halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Umkristallisation (Ethylacetat/*n*-Hexan) gereinigt. (Ausbeute: 8.10 g, 9.22 mmol, 12% ausgehend von **30**)

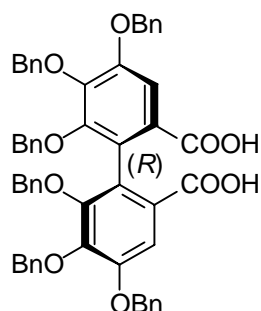
$R_{f,19}$ (CH₂Cl₂/MeOH 100:5) = 0.32.

Schmelzpunkt: 187 °C, Lit.^[24] 187 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.78 (d, $J_{\text{gem.}}$ = 11.1 Hz, 2 H, OCH₂Ph), 4.95-5.07 (m, 6 H, OCH₂Ph), 5.16-5.32 (m, 4 H, OCH₂Ph), 6.83-6.87 (m, 4 H, Ar-*H*), 7.04-7.56 (m, 26 H, Ar-*H*), 7.66 (s, 2 H, Ar-*H*).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 71.4, 75.0 und 75.7 (s, OCH_2Ph), 112.5 (t), 124.1 (q, HBDP-C-1 bzw. HBDP-C-1'), 127.7 (t), 128.2 (t), 128.4 (t), 128.7 (t), 129.0 (t), 129.1 (t), 137.0 (q), 137.6 (q), 138.2 (q), 146.8 (q, HBDP-C-3 und HBDP-C-3'), 151.4 und 152.0 (q, HBDP-C-2 und HBDP-C-4 bzw. HBDP-C-2' und HBDP-C-4'), 172.6 (q, COOR).

5.2.5. Synthese von (*R*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (**19**)



19

Methode 1 (durch Racematspaltung mit Cinchonin (**41**)):

20.0 g (22.8 mmol) *rac*-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (**19**) und 13.4 g (45.5 mmol) Cinchonin (**41**) werden in 350 ml abs. Ethanol unter Erwärmen gelöst. Anschließend lässt man die klare rötliche Lösung auf Raumtemperatur abkühlen. Dabei fällt ein feinkristalliner gelblicher Niederschlag aus, der abfiltriert und erneut aus abs. Ethanol umkristallisiert wird. Man erhält das Dicinchoninsalz der (*R*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure **42** in Form farbloser feiner Kristalle.

Ausbeute: 10.3 g (7.02 mmol, 61%), Lit.^[35] 76.6%.

Schmelzpunkt: 196 °C, Lit.^[35] 195 °C.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.1^\circ$ (c = 2, CHCl_3), Lit.^[35] -8.5° (c = 2, CHCl_3).

Freisetzung der (*R*)-HBODS (**19**)

6.90 g (4.70 mmol) des Dicinchoninsalzes **42** wird in 40 ml Chloroform gelöst und mit 35 ml einer 1 N Schwefelsäure 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die organische Schicht abgetrennt und noch zweimal mit je 20 ml einer 0.5 N Schwefelsäure bzw. einmal mit 20 ml Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand wird aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert. Man erhält die (*R*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (**19**) nach Trocknung im Vakuum in Form eines leicht gelblichen kristallinen Feststoffes.

Ausbeute: 3.92 g (4.46 mmol, 95%).

Schmelzpunkt: 146 °C, Lit.^[35] 147 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -68.2^\circ$ (c = 1, CHCl₃), Lit.^[35] $[\alpha]_D^{20} = -63.6^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Methode 2 (durch Verseifung von (R)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzzyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-bis-[6-O-(methyl 2,3-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosidyl)]-ester (**39**)):

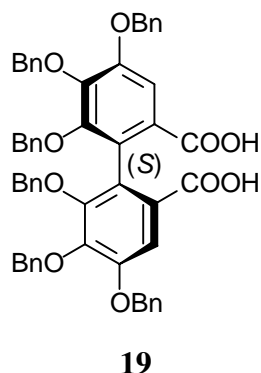
Eine Lösung, bestehend aus 0.75 g (6.68 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 0.12 g (6.68 mmol) Wasser und 50 ml abs. THF, wird 5 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 1.77 g (1.11 mmol) (R)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzzyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-bis-[6-O-(methyl-2,3-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosidyl)]-ester (**39**), und der Reaktionsansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (Umsatzkontrolle dünn-schichtchromatographisch). Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit 2 N Salzsäure vorsichtig schwach angesäuert und nochmal 30 min lang weitergerührt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, anschließend filtriert und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Die Reinigung des dabei erhaltenen Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Ethylacetat. Es resultiert die enantiomerenreine (R)-Hexabenzzyloxydiphensäure (**19**) in Form leicht gelblicher Kristalle.

Ausbeute: 0.92 g (1.05 mmol, 95%).

Schmelzpunkt: 147 °C, Lit.^[35] 146–147 °C.

Drehwert : $[\alpha]_D^{22} = -61.8^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃), Lit.^[35] $[\alpha]_D^{20} = -63.6^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

5.2.6. Synthese von (S)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzzyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (**19**)



Methode 1 (durch Racematspaltung mit Cinchonin (**41**)).^[35]

Die ethanolische Mutterlauge aus 5.2.5. (s. dort Methode 1) wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Der erhaltene Rückstand wird aus 190 ml abs. Aceton umkristallisiert. Anschließend wird erneut aus Aceton und aus Ethanol umkristallisiert bis Schmelzpunkt und Drehwert sich nicht mehr ändern. Man erhält das Dicinchoninsalz der (*S*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure **43** in Form leicht gelblicher feiner Kristalle.

Ausbeute: 9.5 g (6.47 mmol, 57%), Lit.^[35] 67%.

Schmelzpunkt: 115-120 °C, Lit.^[35] 112-118 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -11.1^\circ$ (c = 2, CHCl₃), Lit.^[35] -8.5° (c = 2, CHCl₃).

Freisetzung der (*S*)-HBODS (**19**)

9.00 g (6.13 mmol) des Dicinchoninsalzes der (*S*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure **43** werden analog der Methode 1 (s. 5.2.5.) umgesetzt. Es resultiert die enantiomerenreine (*S*)-Hexabenzoyloxydiphensäure (**19**) in Form gelblicher Kristalle.

Ausbeute: 5.12 g (5.82 mmol, 95%).

Schmelzpunkt: 146-147 °C, Lit.^[35] 147-148 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = +68.2^\circ$ (c = 1, CHCl₃), Lit.^[35] $+66.2^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Methode 2 (durch Verseifung von Methyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- α -D-glucopyranosid (**37**)):

1.50 g (1.23 mmol) Methyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- α -D-glucopyranosid (**37**) werden analog der Methode 2 (s. 5.2.5.) umgesetzt. Es resultiert die enantiomerenreine (*S*)-Hexabenzoyloxydiphensäure (**19**) in Form gelblicher Kristalle.

Ausbeute: 0.90 g (1.02 mmol, 83%).

Schmelzpunkt: 146-148 °C, Lit.^[35] 147-148 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = +63.2^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃), Lit.^[35] $+66.2^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Methode 3 (durch Verseifung von (*S*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-bis-[6-*O*-(methyl 2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosidyl)]-ester (**38**)):

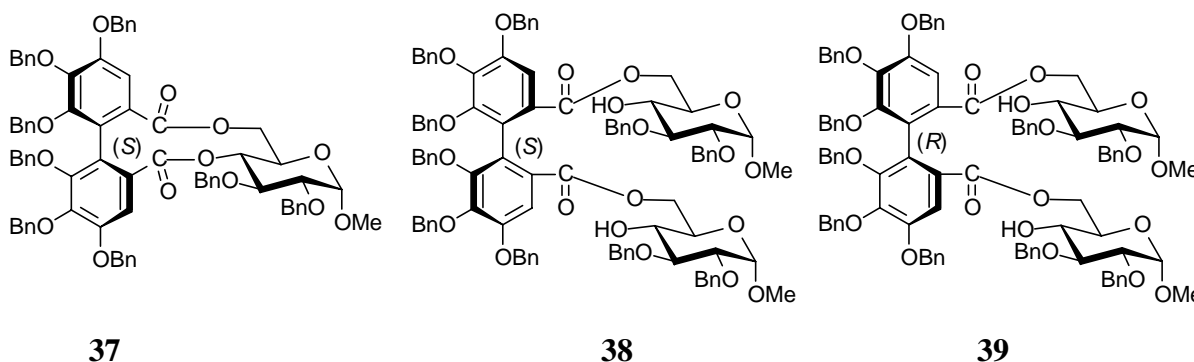
1.50 g (0.94 mmol) (*S*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-bis-[6-*O*-(methyl 2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosidyl)]-ester (**38**) werden analog der Methode 2 (s. 5.2.5.) umgesetzt. Es resultiert die enantiomerenreine (*S*)-Hexabenzoyloxydiphensäure (**19**) in Form gelblicher Kristalle.

Ausbeute: 0.66 g (0.75 mmol, 80%).

Schmelzpunkt: 145-146 °C, Lit.^[35] 147-148 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = +65.2^\circ$ ($c = 0.8$, CHCl_3), Lit.^[35] $+66.2^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3).

5.2.7. Synthese von Methyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- α -D-glucopyranosid (37**), (*S*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-bis-[6-*O*-(methyl 2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosidyl)]-ester (**38**) und (*R*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-bis-[6-*O*-(methyl 2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosidyl)]-ester (**39**)**



6.00 g (6.83 mmol) *rac*-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (**19**), 3.20 g (8.54 mmol, 1.25 eq) Methyl 2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (**36**), 5.64 g (27.3 mmol, 2 eq) DCC und 3.34 g (27.3 mmol, 2 eq) DMAP werden in 200 ml abs. Dichlormethan 20 h bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Im DC können drei Hauptprodukte detektiert werden. Nach Beendigung der Reaktion wird der ausgefallene Cyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockne eingengt.

Nach der säulenchromatographischen Reinigung der Rohsubstanz über Kieselgel mit Ethylacetat/*n*-Hexan 1:2 erhält man die drei Hauptreaktionsprodukte jeweils als gelbliche viskose Öle. Nach Trocknung der Substanzen im Hochvakuum erhält man Methyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- α -D-glucopyranosid (**37**) in Form eines leicht gelblichen Feststoffes, (*S*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxybiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-bis-[6-*O*-(methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosidyl)]-ester (**38**) in Form eines gelblichen Feststoffes und (*R*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-bis-[6-*O*-(methyl 2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosidyl)]-ester (**39**) in Form eines leicht gelblichen Feststoffes.

Verbindung **37**:

$R_{f,37}$ (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:2) = 0.64.

Ausbeute: 1.62 g (1.33 mmol, 19%).

Schmelzpunkt: 52-54 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.41 (s, 3 H, OCH_3), 3.69-3.73 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1 H, H-2), 3.91 (d, $J_{\text{gem.}} = 12.9$ Hz, 1 H, H-6), 4.06 (t, $J = 9.4$ Hz, 1 H, H-3), 4.19-4.24 (m, 1 H), 4.58 (d, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, 1 H, H-1), 4.69 (d, $J_{\text{gem.}} = 12.1$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.79 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.9$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.84 (s, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.93-5.03 (m, 4 H), 5.07-5.23 (m, 9 H), 6.71 und 6.98 (s, 2 H, HBDP-H-5 bzw. HBDP-H-5'), 7.05-7.13 (m, 5 H, Ar-H), 7.14-7.22 (m, 8 H, Ar-H), 7.23-7.32 (m, 11 H, Ar-H), 7.33-7.46 (m, 19 H, Ar-H), 7.47-7.53 (m, 5 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 56.2 (p, OCH_3), 64.5 (s, Gluc-C-6), 67.6 (t), 71.78 (s), 71.8 (s), 72.8 (t), 74.4 (s, OCH_2Ph), 75.5 (s), 75.7 (s), 76.2 (s), 79.9 (t, Gluc-C-3), 80.5 (t, Gluc-C-2), 99.5 (t, Gluc-C-1), 108.4 und 108.6 (t, HBDP-C-5 bzw. HBDP-C-5'), 124.3 (q), 124.9 (q), 128.1 (t), 128.2 (t), 128.5 (t), 128.6 (t), 128.7 (t), 128.86 (t), 128.9 (t), 128.98 (t), 129.0 (t), 129.1 (t), 129.2 (t), 129.3 (q), 129.6 (q), 137.1 (q), 137.1 (q), 138.1 (q), 138.2 (q), 138.35 (q), 138.4 (q), 138.6 (q), 139.1 (q), 145.0 (q), 145.4 (q), 152.9 (q), 153.0 (q), 153.1 (q), 153.13 (q), 167.5 und 168.5 (q, COOR).

$\text{M}(\text{C}_{77}\text{H}_{68}\text{O}_{14}) = 1217.38$ Ber. C 75.97% H 5.63%
Gef. C 75.24% H 5.69%.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 242 nm (4.67), 292 nm (4.67).

MS (DCI/ NH_3): m/z (%) = 1215 (8) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 1125 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 1035 (25) [$(\text{M}^+ + \text{H}) - \text{C}_7\text{H}_7$], 929 (5), 744 (4), 617 (8), 571 (18), 481 (15), 391 (7), 277 (4), 209 (14), 121 (19) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2^+$], 107 (30) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 105 (20) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$], 91 (13) [C_7H_7^+].

IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 3062 \text{ cm}^{-1}$ (aromat. CH-Valenz), 3027 (aromat. CH-Valenz), 2922 (aliphatic. CH-Valenz), 2870 (aliphatic. CH-Valenz), 2858 (aliphatic. CH-Valenz), 1740 (CO-Valenz, Ester), 1588 (aromat. CC-Valenz), 1454, 1384, 1373, 1367, 1326, 1186, 1099 (CO-Valenz, Ether), 1023, 790, 755, 691.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +26.7^\circ$ ($c = 0.68$, CH_2Cl_2).

Verbindung 39:

$R_{\text{f}39}$ (Ethylacetat/ n -Hexan 1:2) = 0.39.

Ausbeute: 2.37 g (1.49 mmol, 22%)

Schmelzbereich: 48-55 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.29 (s, 6 H, OCH_3), 3.36-3.41 (m, 4 H, Gluc-*H*-2), 3.60 (s_{br}, 2 H, *OH*), 3.71 (d, $J_{\text{gem.}} = 9.6$ Hz, 2 H), 3.83 (t, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 4.16 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.3$ Hz, 2 H), 4.52 (d, $J_{1,2} = 2.9$ Hz, 2 H, Gluc-*H*-1), 4.65-4.89 (m, 12 H, OCH_2Ph), 4.99 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.5$ Hz, 2 H), 5.10-5.23 (m, 8 H, CH_2), 7.04-7.06 (m, 6 H, Ar-*H*), 7.28-7.55 (m, 44 H, Ar-*H*), 7.69 (s, 2 H, HBDP-*H*-5 bzw. HBDP-*H*-5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 55.7 (p, OCH_3), 64.3 (s, Gluc-*C*-6), 69.3 (t), 71.9 (s), 74.1 (s), 75.2 (s), 75.9 (s), 76.3 (s), 80.6 (t), 82.1 (t), 98.8 (t, Gluc-*C*-1), 112.2 (t, HBDP-*C*-5 bzw. HBDP-*C*-5'), 126.9 (q), 127.1 (q), 128.2 (t), 128.27 (t), 128.32 (t), 128.4 (t), 128.66 (t), 128.8 (t), 128.9 (t), 129.0 (t), 129.1 (t), 129.2 (t), 137.1 (q), 137.96 (q), 138.0 (q), 138.7 (q), 139.0 (q), 146.6 (q), 151.6 (q), 152.4 (q), 168.3 (q, COOR).

$\text{M}(\text{C}_{98}\text{H}_{94}\text{O}_{20}) = 1591.81$ Ber. C 73.95% H 5.95%
Gef. C 73.78% H 6.03%.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 302 nm (4.82).

MS (DCI/ NH_3): m/z (%) = 1591 (0.2) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 1516 (1), 1426 (0.8), 1251 (0.6), 1054 (1), 962 (1), 766 (1), 664 (0.9), 482 (0.75), 392 (100), 200 (66), 124 (60), 107 (27) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 105 (31) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$], 91 (30) [C_7H_7^+].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3447 \text{ cm}^{-1}$ (OH-Valenz), 3084, 3064 (aromat. CH-Valenz), 3038 (aromat. CH-Valenz), 2924 (aliph. CH-Valenz), 2852, 1708 (CO-Valenz, Ester), 1621, 1590 (aromat. CC-Valenz), 1497 (aromatische Ringschwingung), 1450, 1367, 1326, 1191, 1098 (CO-Valenz, Ether), 1047, 1023, 736, 700.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +5.0^\circ$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2).

Verbindung 38:

$R_{\text{f}38}$ (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:2) = 0.16.

Ausbeute: 1.83 g (1.15 mmol, 17%).

Schmelzbereich: 46-52 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.88 (s_{br}, 2 H, *OH*), 3.30 (s, 6 H, OCH_3), 3.33-3.43 (m, 4 H), 3.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.76 (t, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 4.22 (d, $J_{\text{gem.}} = 10.8$ Hz, 2 H), 4.42-4.46 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 4.55-5.22 (m, 26 H), 6.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H, Ar-*H*), 7.13-7.57 (m, 44 H, Ar-*H*), 7.59 (s, 2 H, HBDP-*H*-5 bzw. HBDP-*H*-5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 55.7 (p, OCH_3), 64.3 (s, Gluc-*C*-6), 69.3 (t), 71.9 (s), 74.1 (s), 75.2 (s), 75.9 (s), 76.3 (s), 80.6 (t), 82.1 (t), 98.8 (t, C-1), 112.2 (t), 126.9 (q), 127.1 (q), 128.2 (t), 128.27 (t), 128.32 (t), 128.4 (t), 128.66 (t), 128.8 (t), 128.9 (t), 129.0 (t), 129.1

(t), 129.2 (t), 137.1 (q), 137.96 (q), 138.0 (q), 138.7 (q), 139.0 (q), 146.6 (q), 151.6 (q), 152.4 (q), 168.3 (q, COOR).

$M(C_{98}H_{94}O_{20}) = 1591.81$ Ber. C 73.95% H 5.95%
Gef. C 73.29% H 5.95%.

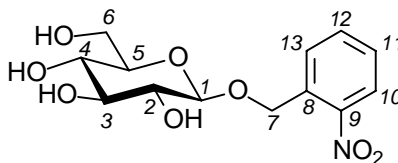
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 245 nm (4.86), 249 nm (4.86), 260 nm (4.86), 264 nm (4.86).

MS (DCI/ NH_3): m/z (%) 1591 (0.02) [$M^+ + H$], 1500 (0.03) [$M^+ - C_7H_7$], 1363 (0.02), 1234 (0.02), 1052 (0.05), 962 (0.04), 766 (0.05), 680 (0.04), 480 (1.2), 392 (100), 200 (18), 124 (33), 107 (21) [$C_7H_7O^+$], 105 (21) [$C_7H_5O^+$], 91 (24) [$C_7H_7^+$].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3476\text{ cm}^{-1}$ (OH-Valenz), 3062 (aromat. CH-Valenz), 3027 (aromat. CH-Valenz), 2911 (aliph. CH-Valenz), 1728 (CO-Valenz, Ester), 1588 (aromat. CC-Valenz), 1495 (aromatische Ringschwingung), 1449, 1367, 1326, 1192, 1099 (CO-Valenz, Ether), 1052, 1023, 738, 697.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = +61.4^\circ$ (c = 0.84, CH_2Cl_2).

5.2.8. Synthese von *o*-Nitrobenzyl β -D-glucopyranosid (**46**)



46

Eine Mischung aus 25.0 g (60.0 mmol) Brom 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosid (**44**), 9.88 g (64.5 mmol) *o*-Nitrobenzylalkohol (**45**), 2.50 g (18.8 mmol) wasserfreiem $CaSO_4$ ⁱ⁾ und 6.25 g (62.5 mmol) wasserfreiem $CaCO_3$ ⁱ⁾ in 190 ml abs. Nitromethan ⁱⁱ⁾ wird bei $-16^\circ C$ 30 min. lang unter Argon-Atmosphäre gerührt. Anschließend fügt man dem Ansatz 12.5 g (60.3 mmol) wasserfreies $AgClO_4$ (Aldrich) zu und läßt 1 h lang bei $-16^\circ C$ und weitere 18 h lang bei Raumtemperatur rühren. Hiernach wird die Reaktionsmischung über Celite filtriert, die Celite gut mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der dabei erhaltene ölige Rückstand wird in 320 ml einer 1 M Natriummethanolat-Lösung (320 mmol) gelöst und 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt (Herstellung der Natriummethanolat-Lösung: 7.36 g (0.32 mmol) Natrium werden vorsichtig portionsweise in 320 ml abs. Methanol gelöst, bis die Wasserstoffentwicklung abgeklungen ist). – Nach der vollständigen Verseifung (Reaktionskontrolle dünnschichtchromatographisch) wird die Reaktionslösung bis

i) bei Bedarf 5 h trocknen im HV bei 200 °C; ii) bei Bedarf über NaSO₄/CaSO₄ mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzen und anschließend destillieren (Siedebereich: 97-101 °C).

Schmelzpunkt: 130–131 °C, Lit.^[27] 131 °C.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 61.9 (s, Gluc-C-6), 67.1 (s, C-7), 70.9 (t, Gluc-C-4), 74.4 (t, Gluc-C-3), 77.5 (t, Gluc-C-2), 77.8 (t, Gluc-C-5), 103.4 (t, Gluc-C-1), 125.4 (t, C-10), 129.2 (t, C-11), 129.6 (t, C-13), 134.9 (t, C-12), 135.5 (q, C-8), 147.5 (q, C-9).

47

- 61 -

dünnschichtchromatographisch) wird der Ansatz mit 100 ml Eiswasser verdünnt und fünfmal mit je ca. 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über NaSO₄ getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Umkristallisation aus Chloroform/*n*-Hexan. Man erhält *o*-Nitrobenzyl 4,6-*O*-benzyliden-β-D-glucopyranosid^[11] nach Trocknung im Vakuum in Form farbloser Kristalle.

R_{f,47} (EtOAc/*n*-Hexan, 4:1) = 0.55.

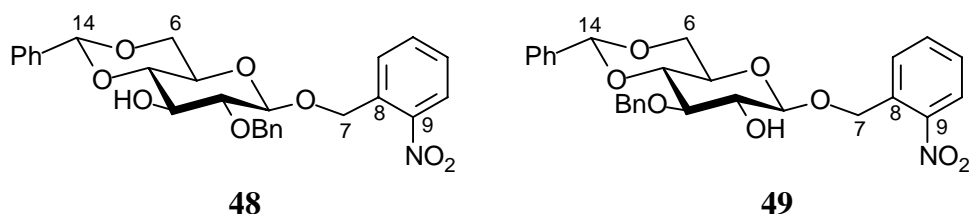
Ausbeute: 15.3 g (37.9 mmol, 90%).

Schmelzpunkt: 126–128 °C, Lit.^[11] 127–129 °C.

¹H-NMR (200 MHz, Aceton-d₆): δ [ppm] = 3.51–3.61 (m, 3 H, Gluc-*H*-2, Gluc-*H*-4, Gluc-*H*-5), 3.72–3.85 (m, 2 H, Gluc-*H*-3, Gluc-*H*-6), 4.27–4.34 (m, 1 H, Gluc-*H*-6), 4.67–4.71 (m, 2 H, Gluc-*H*-1, 2-OH oder 3-OH), 5.13 (d, *J*_{gem.} = 15.5 Hz, 1 H, H-7), 5.29 (d, *J*_{gem.} = 15.5 Hz, 1 H, H-7), 5.64 (s, 1 H, H-14), 7.38–7.41 (m, 3 H, Ar-*H*), 7.51–7.64 (m, 3 H, Ar-*H*), 7.76–7.84 (m, 1 H, H-12), 8.10–8.16 (m, 2 H, H-10, H-13).

¹³C-NMR (50 MHz, Aceton-d₆): δ [ppm] = 66.8 (t, Gluc-C-5), 67.7 (s, C-7), 68.8 (s, Gluc-C-6), 74.0 (t, Gluc-C-3), 75.4 (t, Gluc-C-2), 81.5 (t, Gluc-C-4), 101.7 (t, C-14), 103.9 (t, Gluc-C-1), 124.8 (t, C-10), 126.8 und 128.3 (t, Ar-C), 128.6 (t, C-11), 129.1 (t, Ar-C), 129.4 (t, C-13), 134.2 (q, C-12), 135.0 (q, C-8), 138.7 (q, Ar-C), 147.7 (q, C-9).

5.2.10. Synthese von *o*-Nitrobenzyl 2-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden-β-D-glucopyranosid (48) und *o*-Nitrobenzyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden-β-D-glucopyranosid (49)



Eine Mischung aus 5.00 g (12.4 mmol) *o*-Nitrobenzyl 4,6-*O*-benzyliden-β-D-glucopyranosid (47), 1.51 g (4.09 mmol, 0.33 eq) Tetra-*n*-butylammoniumiodid (Merck) und 1.80 ml (15.3 mmol, 1.23 eq) frisch destilliertem Benzylbromid wird in 250 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 29.4 ml (2.00 mmol, 1.61 eq) einer 0.68 M wässrigen NaOH-Lösung versetzt. Der Reaktionsansatz wird 24 h lang kräftig bei Raumtemperatur gerührt (Umsatzkontrolle dünnschichtchroma-

tographisch). Nach beendeter Reaktion wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Anschließend wird die CH₂Cl₂-Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (CH₂Cl₂) über Kieselgel. Man erhält neben dem unpolareren Nebenprodukt *o*-Nitrobenzyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden-β-D-glucopyranosid (**50**) 4.41 g (8.93 mmol, 72%) Monobenzyl-Verbindung als Gemisch der beiden Regioisomere **48** und **49**, welche säulenchromatographisch nicht zu trennen sind. Das relative Verhältnis der Monobenzyl-Derivate kann aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Regioisomerengemisches anhand der Integrale der charakteristischen Protonen H-14 (Singulett) bestimmt werden. Es variiert von 3:2 bis 2:1. Die im Überschuss befindliche Monobenzylverbindung **48** kann durch rasche mehrfache Kristallisation aus CH₂Cl₂/*n*-Hexan in präparativen Mengen erhalten werden, wobei man *o*-Nitrobenzyl 2-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden-β-D-glucopyranosid (**48**) in Form eines farblosen Feststoffes erhält. In der Mutterlauge bleibt ein nur sehr schwer trennbares Regioisomerengemisch zurück. Für die Charakterisierung von *o*-Nitrobenzyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden-β-D-glucopyranosid (**49**) konnten analytische Mengen (0.10 g, 0.20 mmol) durch Kristallisation (CCl₄) isoliert werden.

o-Nitrobenzyl 2-*O*-benzyl 4,6-*O*-benzyliden-β-D-glucopyranosid (**48**):

R_{f,48} (CH₂Cl₂) = 0.20.

Ausbeute: 2.45 g (4.96 mmol, 40% isolierte Gesamtausbeute), Lit.^[23] 83%.

Schmelzpunkt: 151 °C, Lit.^[23] 152-153 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.42–3.62 (m, 3 H, Gluc-*H*-2, Gluc-*H*-4, Gluc-*H*-5), 3.78 (t, *J*_{gem.} = 10.2 Hz, 1 H, Gluc-*H*-6), 3.91 (t, *J*_{3,2} = 8.9 Hz, *J*_{3,4} = 9.0 Hz, 1 H, Gluc-*H*-3), 4.39 (dd, *J*_{6,5} = 4.9 Hz, *J*_{gem.} = 10.5 Hz, 1 H, Gluc-*H*-6), 4.71 (d, *J*_{1,2} = 7.7 Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 4.84 (d, *J*_{gem.} = 11.4 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.97 (d, *J*_{gem.} = 11.4 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.13 (d, *J*_{gem.} = 15.3 Hz, 1 H, H-7), 5.33 (d, *J*_{gem.} = 15.3 Hz, 1 H, H-7), 5.45 (s, 1 H, H-14), 7.27–7.52 (m, 11 H, H-12, Ar-*H*), 7.59 (dt, *J*_{11,10} = 7.9 Hz, *J*_{11,12} = 7.6 Hz, *J*_{11,13} = 1.2 Hz, 1 H, H-11), 7.86 (d, *J*_{13,12} = 7.6 Hz, 1 H, H-13), 8.13 (dd, *J*_{10,11} = 7.9 Hz, *J*_{10,12} = 1.2 Hz, 1 H, H-10).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 66.6 (t, Gluc-C-5), 68.4 (s, C-7), 69.1 (s, Gluc-C-6), 73.9 (t, Gluc-C-3), 75.5 (s, OCH₂Ph), 80.9 (t, Gluc-C-4), 82.4 (t, Gluc-C-2), 102.2 (t, C-14), 103.5 (t, Gluc-C-1), 125.3 (t, C-10), 126.7, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 129.0 (t, Ar-C), 129.1 (t, C-11) und 129.7 (t, C-13), 134.2 (t, C-12), 134.5 (q, Ar-C), 137.4 und 138.5 (q, Ar-C), 147.5 (q, C-9).

[α]_D²¹ = -26 ° (c = 0.75, CHCl₃), Lit.^[23] [α]_D²⁰ = -27 ° (c = 1.00, CHCl₃).

o-Nitrobenzyl 3-*O*-benzyl 4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**49**):

$R_{f,49}$ (CH₂Cl₂) = 0.20.

Schmelzpunkt: 114 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.79 (s, 1 H, 2-OH), 3.45–3.62 (m, 1 H, Gluc-*H*-5), 3.73–3.79 (m, 3 H, Gluc-*H*-2, Gluc-*H*-3, Gluc-*H*-4), 3.84 (t, $J_{gem.} = 10.1$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-6), 4.43 (dd, $J_{6,5} = 4.9$ Hz, $J_{gem.} = 10.4$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-6), 4.62 (d, $J_{1,2} = 6.9$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 4.86 (d, $J_{gem.} = 11.7$ Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.05 (d, $J_{gem.} = 11.7$ Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.16 (d, $J_{gem.} = 15.1$ Hz, 1 H, H-7), 5.33 (d, $J_{gem.} = 15.1$ Hz, 1 H, H-7), 5.63 (s, 1 H, H-14), 7.34–7.48 (m, 9 H, H-12, Ar-*H*), 7.65–7.73 (m, 1 H, H-11), 7.93 (d, $J_{13,12} = 7.6$ Hz, 1 H, H-13), 8.12 (dd, $J_{10,11} = 8.1$ Hz, $J_{10,12} = 0.7$ Hz, 1 H, H-10).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 66.9 (t, Gluc-C-5), 68.5 (s, C-7), 69.1 (s, Gluc-C-6), 74.7 (t, Gluc-C-2), 75.1 (s, OCH₂Ph), 80.9 (t, Gluc-C-3), 81.7 (t, Gluc-C-4), 101.7 (t, C-14), 103.4 (t, Gluc-C-1), 125.2 (t, C-10), 126.5, 128.3, 128.5, 128.7, 128.9 (t, Ar-C), 129.4 (t, C-11), 129.5 (t, C-13), 134.3 (t, C-12), 134.4 (q, Ar-C), 137.7 und 138.8 (q, Ar-C), 147.6 (q, C-9).

M(C ₂₇ H ₂₇ NO ₈) = 493.51	Ber.	C 65.71%	H 5.51%	N 2.84%
	Gef.	C 65.70%	H 5.43%	N 2.82%.

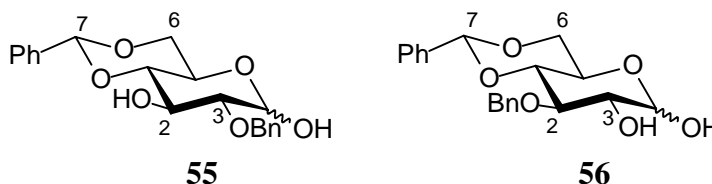
UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 259 nm (4.74).

MS (DCI/NH₃): m/z (%) = 511 (100) [M⁺ + NH₃], 494 (18) [M⁺ + H], 493 (58) [M⁺], 464 (12), 423 (21), 376 (29), 359 (18), 341 (4) [(M⁺ + H) – C₇H₇NO₃], 270 (15) [M⁺ – C₇H₆NO₂ – C₇H₇], 249 (11), 153 (6) [C₇H₇NO₃⁺], 138 (14), 137 (12), 136 (12) [C₇H₆NO₂⁺], 120 (26), 108 (27) [C₇H₈O⁺], 91 (21) [C₇H₇⁺], 71 (2).

IR (CCl₄): $\tilde{\nu} = 3421$ cm⁻¹ (OH-Valenz), 3069 (aromat. CH-Valenz), 3028 (aromat. CH-Valenz), 2919, 2872 (aliphatic. CH-Valenz), 1522 (-NO₂-Valenz), 1450, 1341 (-NO₂-Valenz), 1072 (CO-Valenz, Ether), 1026, 1000, 747, 736, 695.

$[\alpha]_D^{20} = -33.8^\circ$ (c = 0.96, CH₂Cl₂).

5.2.11. Synthese von 2-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranose (55**) und 3-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranose (**56**)**



4.07 g (8.25 mmol) eines Gemisches der beiden Regioisomere *o*-Nitrobenzyl 2-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**48**) und *o*-Nitrobenzyl 3-*O*-benzyl 4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**49**) (Verhältnis der präparativ nicht trennbaren Regioisomere **48/49** nach ^1H -NMR 2:1) werden in 150 ml THF, 150 ml Ethanol und 0.50 ml Wasser gelöst. Die Reaktionslösung wird 8 h unter Argon-Atmosphäre in einer PYREX-Apparatur ($\lambda = 320 \text{ nm}$) bestrahlt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle dünnschichtchromatographisch) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der dabei erhaltene ölige Rückstand wird über Kieselgel säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 7:3) gereinigt. Hierbei können die Regioisomere **55** und **56** isoliert werden. Das 2-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranosid (**55**) wird als leicht gelblicher Feststoff und das 3-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranosid (**56**) als gelblicher Feststoff erhalten.

2-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranose (**55**):

$R_{f,55}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 7:3) = 0.23.

Ausbeute: 1.67 g (4.65 mmol, 56%), Lit.^[39] 23%, Lit.^[79] 26%.

Schmelzpunkt: 182 °C, Lit.^[40] 180-181 °C, Lit.^[79] 175 °C.

^1H -NMR (300 MHz, Aceton- d_6): δ [ppm] = 3.28 (t, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, Gluc-*H*-2 β), 3.39-3.54 (m, 4 H, Gluc-*H*-2 α , Gluc-*H*-4 α/β , Gluc-*H*-5 β), 3.67-3.84 (m, 3 H, Gluc-*H*-3 β , OCH_2Ph), 3.96-4.04 (ddd, $J = 14.8 \text{ Hz}$, $J = 10.0 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1 H, Gluc-*H*-5 α), 4.08-4.18 (m, 2 H, Gluc-C-3 α , Gluc-*H*-6 α), 4.23 (dd, $J_{6\beta,5\beta} = 4.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem.}} = 10.3 \text{ Hz}$, 1 H, Gluc-*H*-6 β), 4.63 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 1 H, 3-*OH* α), 4.73 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H, 3-*OH* β), 4.79-4.87 (m, $>3 \text{ H}$, Gluc-*H*-1 β , CH_2Ph), 4.99 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.5 \text{ Hz}$, 1 H, OCH_2Ph), 5.34 (t, $J_{1\alpha,2\alpha} = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H, Gluc-*H*-1 α), 5.60 (s, 1 H, H-7), 5.63 (d, $J_{\text{OH}\alpha,1\alpha} = 4.3 \text{ Hz}$, 1 H, OH), 6.21 (d, $J_{\text{OH}\beta,1\beta} = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1-*OH* β), 7.26-7.52 (m, 10 H, Ar-*H*); (Verhältnis von **55** α /**55** β in Aceton- d_6 6:7).

^{13}C -NMR (50 MHz, Aceton- d_6): δ [ppm] = 62.6 (t, Gluc-C-5 α), 66.5 (t, Gluc-C-5 β), 68.9 (s, Gluc-C-6 β), 69.3 (s, Gluc-C-6 α), 70.4 (t, Gluc-C-3 α), 72.7 (s, $\text{OCH}_2\text{Ph}\alpha$), 73.8 (t, Gluc-C-3 β), 74.7 (s, $\text{OCH}_2\text{Ph}\beta$), 81.0 (t, Gluc-C-2 α), 81.8 (t, Gluc-C-4 β), 82.5 (t, Gluc-C-4 α), 84.7 (t, Gluc-C-2 β), 92.1 (t, Gluc-C-1 α), 98.3 (t, Gluc-C-1 β), 101.7 (t, C-7 β), 101.8 (t, C-7 α), 126.8 (t), 126.9 (t), 127.5 (t), 127.7 (t), 128.0 (t), 128.1 (t), 128.3 (t), 128.4 (t), 128.5 (t), 129.1 (t), 138.7 (q), 138.8 (q), 139.6 (q), 139.9 (q).

$\text{M}(\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6) = 358.39$	Ber.	C 67.03%	H 6.19%
	Gef.	C 67.06%	H 6.12%.

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 242 nm (4.32).

MS (FAB/Glycerin): m/z (%) = 359 (9) [$M^+ + H$], 341 (5) [$(M^+ + H) - H_2O$], 187 (10), 185 (27), 165 (10), 149 (18), 147 (12), 145 (10), 131 (14), 129 (32), 119 (10), 117 (16), 115 (9), 107 (15) [$C_7H_7O^+$], 105 (11) [$C_7H_5O^+$], 103 (22), 93 (88), 92 (11), 91 (100) [$C_7H_7^+$], 75 (62), 73 (16), 61 (8).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3434 cm^{-1} (OH-Valenz), 3092, 3065 (aromat. CH-Valenz), 3032 (aromat. CH-Valenz), 2972, 2934 (aliphat. CH-Valenz), 2874 (aliphat. CH-Valenz), 1498 (aromat. CC-Valenz), 1450, 1384, 1216, 1167, 1085 (CO-Valenz, Ether), 1031, 987, 917, 748, 699.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -11.2^\circ$ (nach 1 h, $c = 0.53$, $CHCl_3$), Lit.^[40] $[\alpha]_D = -6^\circ$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$), Lit.^[79] $[\alpha]_D^{24} = +6^\circ$ (nach 4 h, $c = 1.0$, Pyridin).

3-O-Benzyl-4,6-O-benzyliden-D-glucopyranose (56):

$R_{f,56}$ ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 7:3) = 0.08.

Ausbeute: 0.89 g (2.49 mmol, 30%), Lit.^[39] 53%.

Schmelzpunkt: 140 $^\circ C$.

1H -NMR (300 MHz, Aceton- d_6): δ [ppm] = 3.44-3.55 (m, 1 H), 3.63-3.81 (m, 2 H), 3.88 (t, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.01-4.09 (m, 2 H), 4.17-4.29 (m, 2 H), 4.74 (d, $J_{1,2} = 7.6$ Hz, 1 H, Gluc- $H-1\beta$), 4.87 (d, $J_{gem.} = 12.0$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.95 (d, $J_{gem.} = 12.0$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 5.25 (d, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1 H, Gluc- $H-1\alpha$), 5.67 (s, 1 H, H-7), 7.25-7.54 (m, 10 H, Ar- H).

^{13}C -NMR (50 MHz, Aceton- d_6): δ [ppm] = 62.8 (t), 66.6 (t), 69.0 (s, Gluc- $C-6$), 69.3 (s, Gluc- $C-6$), 73.5 (t), 74.4 und 74.5 (s, OCH_2Ph), 76.5 (t), 79.4 (t), 81.7 (t), 81.9 (t), 82.5 (t), 94.0 (t, Gluc- $C-1\alpha$), 98.4 (t, Gluc- $C-1\beta$), 101.3 und 101.4 (t, $C-7\alpha/\beta$), 126.3 (t), 126.7 (t), 126.9 (t), 127.5 (t), 128.0 (t), 128.4 (t), 129.0 (t), 138.7 (q), 138.8 (q), 139.9 (q), 140.0 (q).

$M(C_{20}H_{22}O_6) = 358.39$ Ber. C 67.03% H 6.19%

 Gef. C 67.03% H 6.25%.

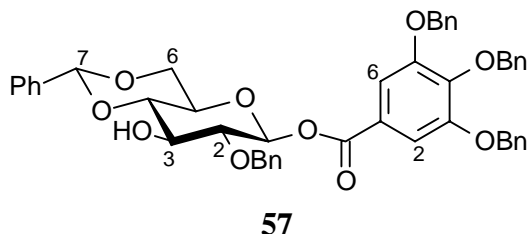
UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 242 nm (4.14).

MS (DCI/ NH_3): m/z (%) = 376 (100) [$M^+ + NH_3$], 359 (93) [$M^+ + H$], 341 (17) [$(M^+ + H) - H_2O$], 270 (65), 252 (9), 251 (8) [$(M^+ + H) - C_7H_8O$], 235 (4) [$M^+ - C_7H_7 - C_7H_8O$], 188 (5), 179 (7), 160 (14) [$(M^+ + H) - C_7H_7 - C_7H_8O$], 149 (6), 108 (32) [$C_7H_8O^+$], 107 (4) [$C_7H_7O^+$], 106 (10), 91 (45) [$C_7H_7^+$].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3413 cm^{-1} (OH-Valenz), 3068, 3065 (aromat. CH-Valenz), 3027 (aromat. CH-Valenz), 2912 (aliphat. CH-Valenz), 2869 (aliphat. CH-Valenz), 1498, 1450, 1368, 1172 (CO-Valenz, Ether), 1129, 1091 (CO-Valenz, Ether), 1031, 993, 748, 699.

Drehwert : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.7^\circ$ (nach 1 h, $c = 1.0$, CHCl_3), Lit.^[39] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19.0^\circ$ ($c = 2.3$, CHCl_3).

5.2.12. Synthese von (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**57**)



1.55 g (4.32 mmol) 2-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranose (**55**), 2.38 g (5.19 mmol, 1.2 eq) 3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloylchlorid (**29**) und fünf Tropfen abs. Triethylamin werden in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst und 4 h lang unter Argon-Atmosphäre unter Rückfluss erhitzt (Umsatzkontrolle dünnschichtchromatographisch). Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt. Man erhält das Monoveresterungsprodukt **57** in Form eines blassgelben Öls, welches nach Trocknung im Vakuum als farbloser Feststoff auskristallisiert.

$R_{\text{f, 57}} (\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0.33$.

Ausbeute: 2.40 g (3.08 mmol, 71%).

Schmelzbereich: 49-55 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.00 (s_{br} , 1 H, 3-OH), 3.54-3.56 (m, 2 H, Gluc-H), 3.61 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H, Gluc-H), 3.69 (t, 1 H, Gluc-H), 3.92 (t, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Gluc-H), 4.31 (dd, $J = 3.29$ Hz, $J = 10.6$ Hz, 1 H, Gluc-H), 4.63-4.73 (m, 2 H, Gluc-H), 5.03-5.12 (m, 4 H, OCH_2Ph), 5.15 (s, 2 H, OCH_2Ph), 5.48 (s, 1 H, H-7), 5.90 (d, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, 1 H, Gluc-H-1), 7.19-7.48 (m, 27 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 67.3 (t), 69.0 (s, Gluc-C-6), 71.8 (s, OCH_2Ph), 74.2 (t), 75.5 (s, OCH_2Ph), 75.6 (s, OCH_2Ph), 80.8 (t), 81.3 (t), 95.2 (t, Gluc-C-1), 102.4 (t), 110.1 (t, Gall*-C-2 und Gall*-C-6), 124.3 (q, Gall*-C-1), 126.9 (t), 127.9 (t), 128.0 (t), 128.5 (t), 128.6 (t), 128.7 (t), 128.9 (t), 129.0 (t), 129.1 (t), 129.8 (t), 137.0 (q), 137.4 (q), 137.8 (q), 138.2 (q), 143.6 (q, Gall*-C-4), 153.1 (q, Gall*-C-3 und Gall*-C-5), 164.7 (q, COOR).

$M(\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{O}_{10}) = 780.87$

Ber. C 73.83% H 5.68%

Gef. C 73.55% H 5.86%.

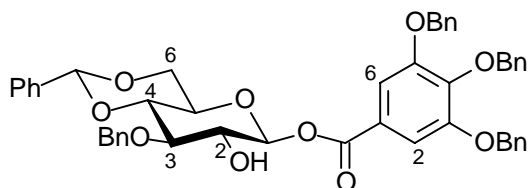
UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 259 nm (4.32).

MS (FAB/NBA): m/z (%) = 781 (0.12) [$M^+ + H$], 781 (0.08) [M^+], 673 (0.1) [$M^+ - C_7H_7O$], 583 (0.1), 513 (0.12), 423 (26) [3,4,5-Tribenzylgalloyl (C₂₈H₂₃O₄⁺)], 331 (4), 304 (2), 271 (1), 255 (1), 241 (8), 197 (6), 181 (12), 107 (6) [$C_7H_7O^+$], 105 (5), 92 (14), 91 (100) [$C_7H_7^+$].

IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3467 cm⁻¹ (OH-Valenz), 3090, 3064 (aromat. CH-Valenz), 3032 (aromat. CH-Valenz), 2929 (aliph. CH-Valenz), 2878 (aliph. CH-Valenz), 1734 (CO-Valenz, Ester), 1584 (aromat. CC-Valenz), 1502 (aromat. CC-Valenz), 1455, 1429, 1372, 1336, 1197 (CO-Valenz, Ether), 1088 (CO-Valenz, Ether), 1025, 700.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -74.7^\circ$ (c = 0.56, CHCl₃).

5.2.13. Synthese von (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**58**)



58

0.84 g (2.34 mmol) 3-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden-D-glucopyranose (**56**), 1.18 g (2.57 mmol, 1.1 eq) 3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloylchlorid (**29**) und fünf Tropfen abs. Triethylamin werden in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst und 4 h lang unter Argon-Atmosphäre unter Rückfluss erhitzt (Umsatzkontrolle dünnschichtchromatographisch). Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel (CH₂Cl₂) gereinigt. Man erhält das Monoveresterungsprodukt **58** in Form eines blassgelben Öls, welches nach Trocknung im Vakuum zu einem leicht gelblichen Feststoff auskristallisiert.

$R_{f,58}$ (CH₂Cl₂) = 0.34.

Ausbeute: 1.35 g (1.73 mmol, 74%).

Schmelzpunkt: 154 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.08 (sbr, 1 H, 2-OH), 3.76-3.94 (m, 4 H, Gluc-*H*), 4.04 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, Gluc-*H*), 4.52 (dd, $J = 4.08$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-6), 4.94 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.7$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 5.15 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.7$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 5.19 (s, 4 H, OCH_2Ph), 5.27 (s, 2 H, OCH_2Ph), 5.69 (s, 1 H, PhCH), 6.03 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 7.35-7.69 (m, 27 H, Ar-*H*)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 67.5 (t), 69.0 (s, Gluc-C-6), 71.7 (s, OCH_2Ph), 73.7 (t), 75.3 (s, OCH_2Ph), 75.7 (s, OCH_2Ph), 81.3 (t), 81.6 (t), 95.5 (t, Gluc-C-1), 101.9 (t, PhCH), 110.1 (t, Gall*-C-2 und Gall*-C-6), 124.4 (q, Gall*-C-1), 126.7 (t), 128.2 (t), 128.5 (t), 128.54 (t), 128.6 (t), 128.8 (t), 128.9 (t), 129.1 (t), 129.7 (t), 137.1 (q), 137.7 (q), 137.9 (q), 138.8 (q), 143.6 (q, Gall*-C-4), 153.1 (q, Gall*-C-3 und Gall*-C-5), 165.1 (q, COOR).

$\text{M}(\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{O}_{10}) = 780.87$ Ber. C 73.83% H 5.68%
 Gef. C 73.44% H 5.56%.

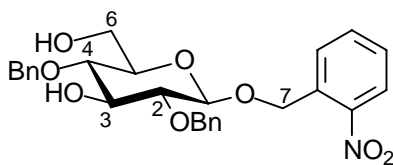
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 284 nm (4.00).

MS (ESI, Aceton/ H_2O 90:10): m/z (%) = 803.5 (100) $[(\text{M} + \text{Na})^+]$, 625.5 (9), 409.3 (25), 166.1 (11).

IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 3560 \text{ cm}^{-1}$ (OH-Valenz), 3090 cm^{-1} , 3064 (aromat. CH-Valenz), 3033 (aromat. CH-Valenz), 2960 , 2929 (aliph. CH-Valenz), 2872 (aliph. CH-Valenz), 1724 (CO-Valenz, Ester), 1600 (aromat. CC-Valenz), 1502 (aromat. CC-Valenz), 1455 , 1424 , 1367 , 1331 , 1243 , 1202 (CO-Valenz, Ether), 1140 , 1093 , 1088 (CO-Valenz, Ether), 1036 , 700 .

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -26.9^\circ$ ($c = 0.62$, CH_2Cl_2).

5.2.14. Synthese von *o*-Nitrobenzyl 2,4-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid (**60**)



60

3.80 g (7.70 mmol) *o*-Nitrobenzyl 2-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**48**) werden in 23.1 ml (23.1 mmol, 3 eq) einer 1 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Komplex-Lösung (ACROS) gelöst und auf 0°C gekühlt. Die Reaktionslösung wird 5 min gerührt. Anschließend tropft man langsam 8.47 ml (8.47 mmol, 1.1 eq) einer 1 M Dibutylboryl-trifluormethansulfonat-Lösung in Dichlormethan (ACROS) zu der klaren Reaktionslösung hinzu und hält die Badtemperatur bei

0-10 °C. Nach ca. 3 h ist das Edukt vollständig umgesetzt (Reaktionskontrolle dünnschichtchromatographisch). Zum Quenschen des überschüssigen $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Komplexes tropft man langsam 4.0 ml Triethylamin und 10 ml Methanol hinzu. Nach Abklingen der Wasserstoffentwicklung wird das Reaktionsgemisch vollständig am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Isolierung des Produktes erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:2). Man erhält das 3,6-Diolderivat **60** in Form eines farblosen Öls, welches nach Trocknung im Vakuum nach wenigen Minuten auskristallisiert.

R_f **60** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:2) = 0.25.

Ausbeute: 3.78 g (7.62 mmol, 80%).

Schmelzbereich: 120-121 °C.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.09 (s, 1 H, OH), 2.70 (s, 1 H, OH), 3.38-3.47 (m, 2 H, Gluc-*H*-2, Gluc-*H*-3), 3.55-3.67 (m, 1 H, Gluc-*H*-4), 3.79-3.83 (m, 2 H, Gluc-*H*-6, Gluc-*H*-5), 3.91 (d, $J_{\text{gem.}} = 13.1$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-6), 4.62 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 4.75 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.2$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.79 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.3$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.94 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.3$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 5.01 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.5$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 5.13 (d, $J_{\text{gem.}} = 15.2$ Hz, 1 H, H-7), 5.33 (d, $J_{\text{gem.}} = 15.2$ Hz, 1 H, H-7), 7.30-7.52 (m, 11 H, H-11, Ar-*H*), 7.95 (t, $J_{12,11} = 7.4$ Hz, $J_{12,13} = 7.7$ Hz, 1 H, H-12), 7.86 (d, $J_{13,12} = 7.7$ Hz, 1 H, H-13), 8.12 (d, $J_{10,11} = 8.1$ Hz, 1 H, H-10).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 62.2 (s, Gluc-*C*-6), 68.4 (s, C-7), 75.1 (s, OCH_2Ph), 75.3 (s, OCH_2Ph), 75.6 (t, Gluc-*C*-3), 77.1 (t, Gluc-*C*-5), 77.3 (t, Gluc-*C*-4), 82.0 (t, Gluc-*C*-2), 103.0 (t, Gluc-*C*-1), 125.3 (t, C-10), 128.4 (t), 128.5 (t), 128.6 (t), 128.7 (t) und 129.0 (t, C-Ar), 129.3 (t, C-13), 134.2 (t, C-12), 134.6 (q, C-8), 138.6 (q, Ar-*C*), 147.6 (q, C-9).

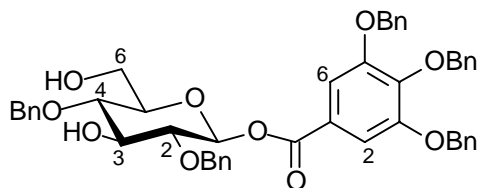
$\text{M}(\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_6) = 495.53$	Ber.	C 65.44%	H 5.90%	N 2.83%
	Gef.	C 65.43%	H 5.93%	N 2.84%.

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 283 nm (3.43).

MS (DCI/ NH_3): m/z (%) = 495 (100) [M^+], 405 (4) [$(\text{M}^+ + \text{H}) - \text{C}_7\text{H}_7$], 359 (50) [$(\text{M}^+ + \text{H}) - \text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2$], 341 (22), 281 (38), 251 (5), 153 (8) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3^+$], 121 (4), 71 (3).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3602 \text{ cm}^{-1}$ (OH-Valenz), 3358 (OH-Valenz), 3028 (aromat. CH-Valenz), 2912 (aliph. CH-Valenz), 2874 (aliph. CH-Valenz), 1520 (aromat. CC-Valenz), 1345 (- NO_2 -Valenz), 1096, 1074, 724, 692.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.2^\circ$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2).

5.2.15. Synthese von (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2,4-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid (**62**)**62**

1.36 g (1.74 mmol) (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**57**) werden in 18 ml (18 mmol) einer 1 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Komplex-Lösung (ACROS) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Reaktionslösung wird 5 min gerührt. Anschließend gibt man tropfenweise 2.09 ml (2.09 mmol, 1.2 eq) einer 1 M Dibutylboryl-trifluormethansulfonat-Lösung in Dichlormethan (Fluka) zu der klaren Reaktionslösung und lässt weitere 6 h bei 0-10 °C rühren (Reaktionskontrolle dünnschichtchromatographisch). Nach beendeter Reaktion gibt man 1 ml Triethylamin zu der Reaktionslösung und tropft anschließend vorsichtig so viel Methanol hinzu, bis die Gasentwicklung abgeklungen ist. Dann wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer dreimal mit Methanol versetzt und wieder eingeeengt (azeotrope Destillation). Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (CH_2Cl_2). Dabei wird das (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2,4-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid (**62**) nach Trocknung im Vakuum in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

$R_{f,62}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0.18$.

Ausbeute: 1.10 g (1.41 mmol, 81%).

Schmelzbereich: 80-82 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- d_6): δ [ppm] = 3.54-3.60 (m, 4 H), 3.65 (d, $J = 9.6$ Hz), 3.73-3.99 (m, 5 H), 4.76-5.11 (m, 5 H, OCH_2Ph), 5.18 (s, 2 H, OCH_2Ph), 5.21 (s, 2 H, OCH_2Ph), 5.22 (s, 2 H, OCH_2Ph), 5.85 (d, $J_{1,2} = 8.1$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 7.20-7.54 (m, 27 H, Ar-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, Aceton- d_6): δ [ppm] = 61.4 (s, Gluc-*C*-6), 71.3 (s, OCH_2Ph), 74.6 (s, OCH_2Ph), 74.97 (s, OCH_2Ph), 75.0 (s, OCH_2Ph), 77.2 (t), 77.3 (t), 78.0 (t), 81.9 (t), 95.0 (t, C-1), 109.4 (t, Gall*-*C*-2 und Gall*-*C*-6), 124.9 (q), 126.9 (q), 127.1 (q), 127.7 (t), 127.8 (t), 127.97 (t), 128.0 (t), 128.2 (t), 128.23 (t), 128.3 (t), 128.46 (t), 128.49 (t), 128.54 (t), 128.8 (t), 128.9 (t), 137.5 (q), 138.2 (q), 139.3 (q), 139.6 (q), 143.2 (q), 153.2 (q), 164.4 (q, COOR).

$\text{M}(\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{O}_{10}) = 782.89$ Ber. C 73.64% H 5.92%

Gef. C 73.54% H 5.99%.

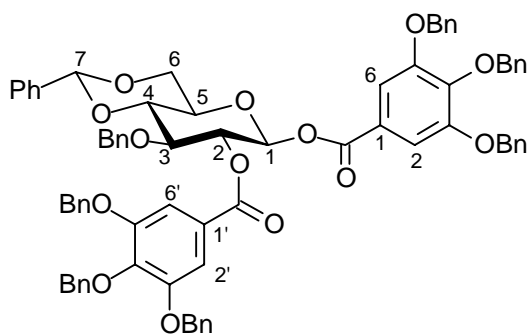
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 242 nm (5.17).

MS (DCI/NH₃): m/z (%) = 781 (2) [$M^+ - H$], 691 (12) [$M^+ - C_7H_7$], 593 (2), 576 (1), 485 (1), 439 (1), 387 (5), 349 (100), 259 (9), 251 (3) [$M^+ - (3,4,5\text{-Tribenzylgalloyl } (C_{28}H_{23}O_4)) - C_7H_8O$], 249 (4), 234 (4), 159 (3), 143 (4), 126 (4), 101 (4).

IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3467 cm⁻¹ (OH-Valenz), 3097, 3065 (aromat. CH-Valenz), 3032 (aromat. CH-Valenz), 2923 (aliph. CH-Valenz), 2869 (aliph. CH-Valenz), 1732 (CO-Valenz, Ester), 1586, 1498 (aromat. CC-Valenz), 1450, 1428, 1379, 1330, 1205, 1091 (CO-Valenz, Ether), 1031, 786, 759, 699.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -12.5^\circ$ (c = 0.72, MeOH).

5.2.16. Synthese von (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-3-*O*-(3,4,5-tri-*O*-benzylgalloyl)-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**59**)



59

0.76 g (0.97 mmol) (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**58**), 0.47 g (1.18 mmol, 1.1 eq) 3,4,5-Tri-*O*-benzylgallussäure (**28**), 0.45 g (2.18 mmol, 1.1 eq) DCC und 0.26 g (2.18 mmol, 1.1 eq) DMAP werden in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst und 24 h lang unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt (Umsatzkontrolle dünnschichtchromatographisch). Nach beendeter Reaktion wird der ausgefallene Harnstoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Das dabei erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel (CH₂Cl₂) gereinigt. Man erhält den Diester **59** nach Trocknung im Vakuum in Form eines farblosen Feststoffes.

R_f , **59** (CH₂Cl₂) = 0.78.

Ausbeute: 0.98 g (0.81 mmol, 84%).

Schmelzpunkt: 155 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.86-4.09 (m, 4 H, Gluc-*H*-2, Gluc-*H*-3, Gluc-*H*-4, Gluc-*H*-6), 5.23 (dd, $J = 3.4$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-6), 4.73 (d, $J_{\text{gem.}} = 12.1$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.90 (d, $J_{\text{gem.}} = 12.1$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 5.02 (s, 6 H, OCH_2Ph), 5.04 (s, 6 H, OCH_2Ph), 5.15 (s, 6 H, OCH_2Ph), 5.13 (s, 6 H, OCH_2Ph), 5.15 (s, 6 H, OCH_2Ph), 5.88 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-5), 5.70 (s, 1 H, H-7), 5.99 (d, $J_{1,2} = 8.1$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 7.14-7.24 (m, 4 H, Gall*-*H*-2 und Gall*-*H*-6 bzw. Gall*-*H*-2' und Gall*-*H*-6'), 7.09-7.62 (m, 44 H, Ar-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 67.5 (t), 69.0 (s, Gluc-*C*-6), 71.6 (s, OCH_2Ph), 71.7 (s, OCH_2Ph), 73.0 (t), 74.7 (s, OCH_2Ph), 75.56 (s, OCH_2Ph), 75.6 (s, OCH_2Ph), 78.2 (t), 82.0 (t), 93.8 (t, Gluc-*C*-1), 101.9 (t, C-7), 109.8 (t, *Gall-*C*-2 bzw. *Gall-*C*-6), 123.9 und 124.6 (q, *Gall-*C*-1 bzw. *Gall-*C*-1'), 126.5 (t), 128.0 (t), 128.1 (t), 128.4 (q), 128.5 (t), 128.6 (q), 128.64 (q), 128.68 (t), 128.72 (q), 128.8 (t), 128.9 (q), 128.98 (t), 129.0 (q), 129.6 (t), 136.9 (q), 137.0 (q), 137.5 (q), 137.8 (q), 137.8 (q), 138.2 (q), 143.4 (q), 143.5 (q), 153.0 (q, *Gall-*C*-3 und *Gall-*C*-5 bzw. *Gall-*C*-3' und *Gall-*C*-5'), 164.9 (q, COOR), 165.3 (q, COOR).

$\text{M}(\text{C}_{76}\text{H}_{66}\text{O}_{14}) = 1203.35$ Ber. C 75.86% H 5.53%
 Gef. C 75.49% H 5.59%.

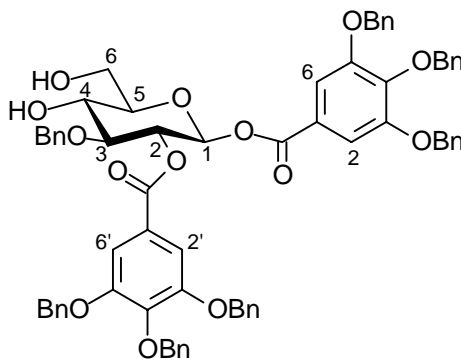
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 295 nm (3.98).

MS (DCI/ NH_3): m/z (%) = 1220 (4) [$\text{M}^+ + \text{NH}_3$], 1131 (1), 1024 (0.5), 898 (1), 763 (5), 655 (7), 548 (3), 458 (100), 276 (4), 225 (22), 108 (14).

IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 3090 \text{ cm}^{-1}$, 3069 (aromat. CH-Valenz), 3028 (aromat. CH-Valenz), 2924 (aliphat. CH-Valenz), 2862 (aliphat. CH-Valenz), 1729 (CO-Valenz, Ester), 1590 (aromat. CC-Valenz), 1497 (aromat. CC-Valenz), 1434, 1388, 1336, 1238, 1197 (CO-Valenz, Ether), 1103 (CO-Valenz, Ether), 1005, 762, 695.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -58.8^\circ$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2).

5.2.17. Synthese von (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-3-*O*-(3,4,5-tri-*O*-benzylgalloyl)- β -D-glucopyranosid (**63**)

**63**

Eine Lösung von 0.78 g (0.65 mmol) (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 3-*O*-benzyl-2-*O*-(3,4,5-tri-*O*-benzylgalloyl)-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**59**) in 10 ml THF wird bei Raumtemperatur mit 10 ml einer 3 N Salzsäure versetzt und anschließend 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion (Umsatzkontrolle dünnschichtchromatographisch) lässt man den Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abkühlen und versetzt die Reaktionsmischung dann vorsichtig mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase noch sechsmal mit je 10 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Die Reinigung des dabei isolierten Rohproduktes erfolgt durch Kristallisation (CH₂Cl₂/*n*-Hexan). Man erhält das (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 3-*O*-benzyl-2-*O*-(3,4,5-tri-*O*-benzylgalloyl)- β -D-glucopyranosid (**63**) nach Trocknung im Vakuum in Form eines farblosen Feststoffes.

R_{f,63} (EtOAc/*n*-Hexan 1:1) = 0.47.

Ausbeute: 0.55 g (0.49 mmol, 85%).

Schmelzpunkt: 144 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.34 (s_{br}, 1 H, OH), 2.99 (s_{br}, 1 H, OH), 3.71-4.06 (m, 5 H), 4.73 (s, 2 H), 5.03-5.15 (m, 12 H, OCH₂Ph), 5.58 (t, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 5.95 (d, *J*_{1,2} = 8.3 Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 7.24-7.51 (m, 39 H, Ar-*H*).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 62.4 (s, Gluc-C-6), 70.7 (t), 71.5 (s, OCH₂Ph), 71.7 (s, OCH₂Ph), 73.3 (t), 75.3 (s, OCH₂Ph), 75.5 (s, OCH₂Ph), 75.6 (s, OCH₂Ph), 76.8 (t), 82.6 (t), 93.6 (t, Gluc-C-1), 109.8 (t, *Gall-C-2 und *Gall-C-6 bzw. *Gall-C-2' und *Gall-C-6'), 124.0 und 124.6 (q, *Gall-C-1 bzw. *Gall-C-1'), 127.9 (q), 128.1 (t), 128.4 (t), 128.5 (t),

Rotationsverdampfer eingengt. Der dabei erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt. Man erhält das cyclische Veresterungsprodukt **64** nach Trocknung im Vakuum in Form eines farblosen Feststoffes.

$R_{f,64}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0.76$.

Ausbeute: 0.34 g (0.17 mmol, 70%).

Schmelzbereich: 53-55 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.19-4.27 (m, 3 H, Gluc-*H*), 4.32-4.37 (m, 1 H, Gluc-*H*), 4.84-5.39 (m, 26 H, OCH_2Ph), 5.63 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 5.86 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.16 (d, $J_{1,2} = 7.5$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 6.96 (s, 1 H, HBDP-*H*-5), 7.10 (s, 1 H, HBDP-*H*-5'), 7.21-7.60 (m, 69 H, Ar-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 63.9 (s, Gluc-*C*-6), 71.6 (s, OCH_2Ph), 71.7 (s, OCH_2Ph), 71.8 (s, OCH_2Ph), 72.0 (t), 73.1 (t), 73.3 (t), 73.9 (s, OCH_2Ph), 75.6 (s, OCH_2Ph), 75.7 (s, OCH_2Ph), 76.1 (s, OCH_2Ph), 79.9 (t), 93.7 (t, Gluc-*C*-1), 109.9 (t), 110.0 (t), 123.9 (q), 124.6 (q), 125.1 (q), 128.0 (t), 128.1 (t), 128.2 (t), 128.3 (t), 128.5 (t), 128.55 (q), 128.6 (t), 128.63 (t), 128.7 (t), 128.8 (t), 128.9 (t), 128.94 (t), 128.97 (t), 129.03 (t), 129.09 (t), 129.11 (t), 129.2 (t), 129.3 (q), 130.2 (q), 137.0 (q), 137.1 (q), 137.8 (q), 137.9 (q), 138.0 (q), 138.1 (q), 138.2 (q), 138.5 (q), 143.6 (q), 145.0 (q), 145.6 (q), 152.8 (q), 153.1 (q), 153.16 (q), 153.2 (q), 153.2 (q), 165.0 (q, COOR), 167.0 (q, COOR), 168.3 (q, 2×COOR).

$M(\text{C}_{125}\text{H}_{104}\text{O}_{22}) = 1958.19$ Ber. C 76.67% H 5.35%
Gef. C 75.23% H 5.47%.

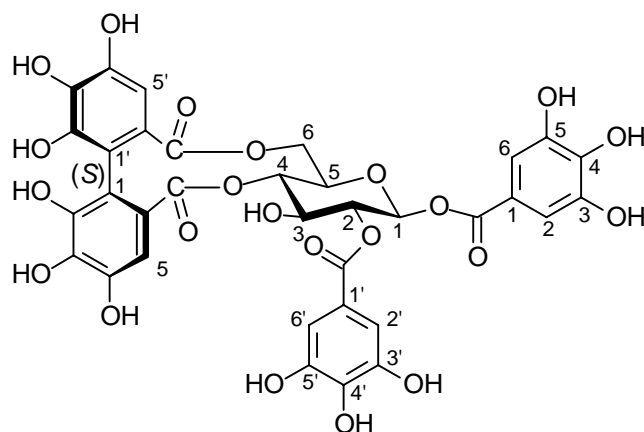
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 259 (4.01).

MS (ESI, Aceton): m/z (%) = 1979.8 (64) $[(M + \text{Na})^+]$, 1915.3 (9), 1803.5 (12), 1742.0 (11), 1663.6 (14), 1648.8 (16), 1367.9 (9), 1250.1 (6).

IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 3089 \text{ cm}^{-1}$, 3069 (aromat. CH-Valenz), 3033 (aromat. CH-Valenz), 2966, 2929 (aliph. CH-Valenz), 2878 (aliph. CH-Valenz), 1740 (CO-Valenz, Ester), 1595 (aromat. CC-Valenz), 1502 (aromat. CC-Valenz), 1460, 1434, 1378, 1331, 1234, 1186 (CO-Valenz, Ether), 1098 (CO-Valenz, Ether), 1005, 788, 762, 695.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -13.6^\circ$ ($c = 0.95$, CH_2Cl_2).

5.2.19. Synthese von Galloyl 3-*O*-galloyl-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenyl]- β -D-glucopyranosid (**65**)

**65**

Eine Suspension aus 255 mg (0.13 mmol) (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 3-*O*-benzyl-2-*O*-(3,4,5-tri-*O*-benzylgalloyl)-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenyl]- β -D-glucopyranosid (**64**) und 300 mg Hydrierkatalysator Pd/C (10%ig) in 35 ml abs. THF wird dreimal kräftig mit Argon gespült. Anschließend wird 9 h lang H₂ durch den Reaktionsansatz geleitet und unter Rückfluss erhitzt (Umsatzkontrolle dünnschichtchromatographisch). Nach beendeter Reaktion lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und filtriert die Suspension über Celite. Die Celite wird mit 50 ml Aceton gewaschen und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das dabei erhaltene Rohprodukt wird dickschichtchromatographisch (reverse phase, Wasser/MeOH 70:30) gereinigt. Man erhält den Naturstoff Galloyl 2-*O*-galloyl-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenyl]- β -D-glucopyranosid (**65**)^[47] in Form eines rotbräunlich amorphen Feststoffes.

$R_{f,65}$ (EtOAc/H₂O/HCOOH 18:1:1) = 0.31.

Ausbeute: 79 mg (0.10 mmol, 77%).

¹H-NMR (200 MHz, Aceton-d₆): δ [ppm] = 3.87 (d, $J_{\text{gem.}}$ = 13.1 Hz, 1 H), 4.25-4.36 (m, 2 H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.09 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 5.31 (dd, J = 6.4 Hz, $J_{\text{gem.}}$ = 13.3 Hz, 1 H), 5.42 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.03 (d, $J_{1,2}$ = 8.4 Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 6.66 und 6.75 (s, 2 H, HHDP-*H*-5 bzw. HHDP-*H*-5'), 7.12 und 7.13 (s, 4 H, Gall-*H*-5 bzw. Gall-*H*-5').

¹³C-NMR (50 MHz, Aceton/D₂O): δ [ppm] = 64.0 (s, Gluc-C-6), 72.8 (t), 73.8 (t, 2 \times Gluc-C), 74.4 (t), 94.2 (t, Gluc-C-1), 107.6 und 107.8 (t, HHDP-C-5 und HHDP-C-5'), 110.7 und 110.5 (t, Gall-C-2 und Gall-C-6 bzw. Gall-C-2' und Gall-C-6'), 116.4 (q), 119.4 (q), 120.5 (q), 125.9 (q), 126.3 (q), 136.6 (q), 136.9 (q), 139.8 (q), 140.4 (q), 144.7 (q), 144.8 (q), 145.4 (q),

146.06 (q), 146.14 (q), 146.1 (q), 146.2 (q), 166.2 (q, COOR), 167.3 (q, COOR), 169.1 (q, COOR), 169.6 (q, COOR). M,

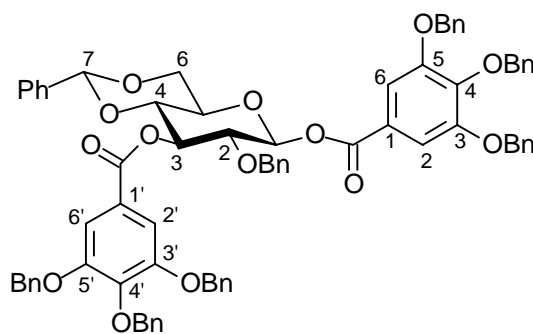
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 246 nm (4.49).

MS (FAB/NBA): m/z (%) = 785 (4) [$M^+ - H$], 723 (0.8), 693 (0.9), 649 (1), 605 (12), 561 (18), 517 (22), 459 (8), 341 (7), 306 (45), 199 (28), 153 (100) [$C_7H_4O_4^+$], 122 (15).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3379 cm^{-1} , 3219 (OH-Valenz), 2955, 2934 (aliph. CH-Valenz), 1719 (CO-Valenz, Ester), 1616, 1450, 1403, 1357, 1326, 1222 (CO-Valenz, Phenole), 1197, 1036 (CO-Valenz, Ester).

Drehwert : $[\alpha]_D^{19} = -12.4^\circ$ (c = 0.20, MeOH).

5.2.20. Synthese von (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-3-*O*-(3,4,5-tri-*O*-benzylgalloyl)-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**67**)



67

1.12 g (1.44 mmol) (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**57**), 0.96 g (2.18 mmol, 1.5 eq) 3,4,5-Tri-*O*-benzylgallussäure (**28**), 0.45 g (2.18 mmol, 1.5 eq) DCC und 0.26 g (2.18 mmol, 1.5 eq) DMAP werden in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst und 12 h lang unter Argon-Atmosphäre unter Rückfluss erhitzt (Umsatzkontrolle dünn-schichtchromatographisch). Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausgefallene Harnstoff wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt. Das dabei erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt. Man erhält den Diester **67** nach Trocknung im Vakuum in Form eines farblosen Feststoffes.

R_f , **67** (CH_2Cl_2) = 0.56.

Ausbeute: 1.54 g (1.28 mmol, 89%).

Schmelzbereich: 151-153 $^\circ C$.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.92-4.01 (m, 5 H), 4.08 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-6), 4.69 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.8$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.79 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.8$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 5.12 (t, 1 H, Gluc-*H*-6), 5.25-5.32 (m, 14 H, OCH_2Ph), 5.65 (s, 1 H, H-7), 5.88 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, Gluc-*H*-3), 6.27 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 7.14-7.24 (m, 4 H, Gall*-*H*-2 und Gall*-*H*-6 bzw. Gall*-*H*-2' und Gall*-*H*-6'), 7.39-7.62 (m, 40 H, Ar-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 67.4 (t), 69.1 (s, Gluc-*C*-6), 71.88 (s, OCH_2Ph), 71.93 (s, OCH_2Ph), 74.2 (t), 75.0 (s, OCH_2Ph), 75.7 (s, OCH_2Ph), 79.1 (t), 79.2 (t), 95.6 (t, Gluc-*C*-1), 102.0 (t, *C*-7), 110.2 und 110.3 (t, Gall*-*C*-2 und Gall*-*C*-6 bzw. Gall*-*C*-2' und Gall*-*C*-6'), 124.4 (q), 125.3 (q), 126.8 (t), 128.0 (t), 128.1 (t), 128.4 (t), 128.6 (t), 128.7 (t), 128.8 (t), 128.83 (t), 129.1 (t), 129.2 (t), 129.6 (t), 137.0 (q), 137.2 (q), 137.3 (q), 137.6 (q), 137.8 (q), 137.9 (q), 143.3 (q), 143.9 (q), 153.1 und 153.3 (q, *Gall-*C*-3 und *Gall-*C*-5 bzw. *Gall-*C*-3' und *Gall-*C*-5'), 164.5 (q, COOR), 165.4 (q, COOR).

$\text{M}(\text{C}_{76}\text{H}_{66}\text{O}_{14}) = 1280.35$ Ber. C 75.86% H 5.53%
Gef. C 75.59% H 5.45%.

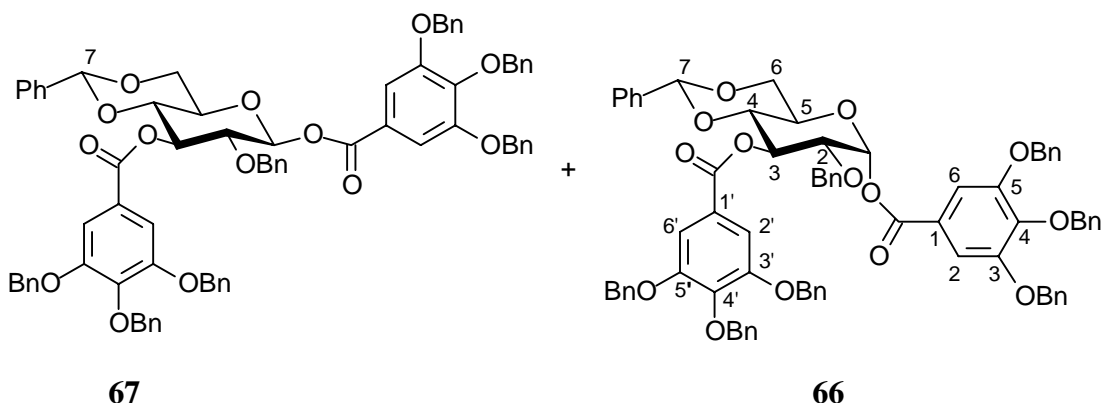
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 248 nm (3.97).

MS (ESI/Aceton): m/z (%) = 1225.5 (100) $[(\text{M} + \text{Na})^+]$, 1083.4 (25), 997.9 (23), 953.9 (28), 909.9 (34), 865.9 (25), 821.9 (15), 733.7(11), 306.4 (9).

IR (KBR): $\tilde{\nu} = 3069 \text{ cm}^{-1}$ (aromat. CH-Valenz), 3027 (aromat. CH-Valenz), 2924 (aliphatic. CH-Valenz), 2878 (aliphatic. CH-Valenz), 1734 (CO-Valenz, Ester), 1714 (CO-Valenz, Ester), 1584 (aromat. CC-Valenz), 1497 (aromat. CC-Valenz), 1460, 1429, 1378, 1336, 1197 (CO-Valenz, Ether), 1093 (CO-Valenz, Ether), 1000, 736, 695.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -31.3^\circ$ ($c = 1.01$, CH_2Cl_2).

5.2.21. Synthese von (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-3-*O*-(3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl)-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (67**) und (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-3-*O*-(3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl)-4,6-*O*-benzyliden- α -D-glucopyranosid (**66**)**



1.00 g (2.79 mmol) 2-*O*-Benzyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranose (**55**), 2.95 g (6.70 mmol, 1.2 eq) 3,4,5-Tri-*O*-benzylgallussäure (**28**), 1.38 g (6.70 mmol, 1.2 eq) DCC und 0.82 g (6.70 mmol, 1.2 eq) DMAP werden in 25 ml abs. Dichlormethan gelöst und 24 h lang unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt (Umsatzkontrolle dünnschichtchromatographisch). Nach beendeter Reaktion wird der ausgefallene Harnstoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Das dabei erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt. Man erhält die beiden Diverestierungsprodukte **67** und **66** nach Trocknung im Vakuum in Form farbloser Feststoffe.

Verbindung 67:

Ausbeute: 1.54 g (1.28 mmol, 46%).

(Weitere Analytik zu dieser Verbindung siehe 5.2.20).

Verbindung 66:

R_f , **66** (CH_2Cl_2) = 0.56.

Ausbeute: 0.57 g (0.45 mmol, 16%).

Schmelzpunkt: 64 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.85-4.24 (m, 4 H), 4.47 (dd, $J = 4.2$ Hz, $J = 9.9$ Hz 1H), 4.65 (d, $J_{\text{gem.}} = 12.5$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.80 (d, $J_{\text{gem.}} = 12.5$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 5.29 (s, 4 H, OCH_2Ph), 5.36 (s, 4 H, OCH_2Ph), 5.39 (s, 6 H, OCH_2Ph), 5.70 (s, 1 H, H-7), 6.16 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 7.36-7.69 (m, 44 H, Ar-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 65.7 (t), 69.2 (s, C-6), 71.7 (s, OCH_2Ph), 71.9 (s, OCH_2Ph), 73.1 (s), 75.7 (s, OCH_2Ph), 75.75 (s, OCH_2Ph), 76.7 (t), 79.4 (t), 91.2 (t, C-1),

102.0 (t, C-7), 110.0 und 110.2 (t, *Gall-C-2 und *Gall-C-6 bzw. *Gall-C-2' und *Gall-C-6'), 124.6 (q), 125.5 (q), 126.7 (q), 128.1 (t), 128.6 (t), 128.8 (t), 128.82 (t), 128.9 (t), 129.0 (t), 129.16 (t), 129.2 (q), 129.3 (t), 129.6 (t), 137.2 (q), 137.3 (q), 137.4 (q), 137.6 (q), 137.99 (q), 138.0 (q), 143.3 (q), 143.5 (q), 153.0 und 153.2 (q, *Gall-C-3 und *Gall-C-5 bzw. *Gall-C-3' und *Gall-C-5'), 165.2 (q, COOR), 165.7 (q, COOR).

$M(C_{76}H_{66}O_{14}) = 1203.35$ Ber. C 75.86% H 5.53%

Gef. C 74.87% H 5.50%

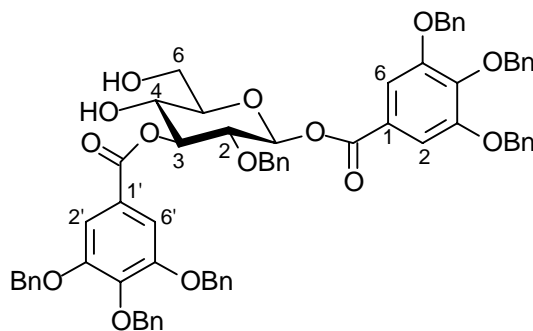
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 285 nm (4.32).

MS (ESI/Aceton): m/z (%) = 1149.2 (33) $[(M + Cl)^-]$, 1023.2 (5) $[(M + Cl)^- - C_7H_7]$, 932.1 (3) $[(M + Cl)^- - 2 \times C_7H_7]$, 822.1 (3), 666.0 (3), 550.0 (2), 439.1 (100), 160.7 (9).

IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 3090\text{ cm}^{-1}$, 3064 (aromat. CH-Valenz), 3033 (aromat. CH-Valenz), 2924 (aliphat. CH-Valenz), 2872 (aliphat. CH-Valenz), 1729 (CO-Valenz, Ester), 1595 (aromat. CC-Valenz), 1502 (aromat. CC-Valenz), 1455, 1424, 1367, 1336, 1202 (CO-Valenz, Ether), 1114 (CO-Valenz, Ether), 1010, 964, 793, 757, 700.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = +72.8^\circ$ (c = 1.21, CH_2Cl_2).

5.2.22. Synthese von (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-3-*O*-(3,4,5-tri-*O*-benzylgalloyl)- β -D-glucopyranosid (**68**)



68

Eine Lösung von 1.34 g (1.12 mmol) (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-3-*O*-(3,4,5-tri-*O*-benzylgalloyl)-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**67**) in 30 ml THF wird bei 60 °C langsam mit 30 ml einer 2 N Salzsäure versetzt. Nach beendeter Zugabe wird der Reaktionsansatz 8 h lang bei 78 °C leicht zum Sieden gebracht (Umsatzkontrolle dünnschichtchromatographisch). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung vorsichtig mit

gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung neutralisiert und sechsmal mit je 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Die Reinigung des dabei isolierten Rohproduktes erfolgt durch Kristallisation (CH₂Cl₂/*n*-Hexan). Man erhält das (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-3-*O*-(3,4,5-tri-*O*-benzylgalloyl)-β-D-glucopyranosid (**68**) nach Trocknung im Vakuum in Form farbloser Kristalle.

R_f, **68** (CH₂Cl₂/Et₂O 10:1) = 0.21.

Ausbeute: 1.10 g (0.98 mmol, 88%).

Schmelzpunkt: 172 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.73-3.78 (m, 1 H), 3.85-4.02 (m, 5 H), 4.58 (d, *J*_{gem.} = 11.7 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.70 (d, *J*_{gem.} = 11.7 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.15-5.22 (m, 12 H, OCH₂Ph), 5.49 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.11 (d, *J*_{1,2} = 7.9 Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 7.09 (s, 4 H, Ar-*H*), 7.34-7.49 (m, 35 H, Ar-*H*).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 62.3 (s, Gluc-*C*-6), 69.9 (t), 71.7 (s, OCH₂Ph), 71.8 (s, OCH₂Ph), 74.9 (s, OCH₂Ph), 75.6 (s, OCH₂Ph), 76.7 (t), 78.4 (t), 78.7 (t), 95.1 (t, Gluc-*C*-1), 109.9 bzw. 110.1 (t, *Gall-*C*-2 und *Gall-*C*-6 bzw. *Gall-*C*-2' und *Gall-*C*-6'), 124.4 bzw. 124.8 (q, *Gall-*C*-1 bzw. *Gall-*C*-1'), 127.9 (t), 128.0 (t), 128.3 (t), 128.4 (t), 128.5 (t), 128.6 (t), 128.69 (t), 128.7 (t), 129.0 (t), 136.9 (q), 137.0 (q), 137.6 (q), 137.7 (q), 137.75 (q), 143.3 (q), 143.7 (q), 153.0 und 153.1 (q, *Gall-*C*-3 und *Gall-*C*-5 bzw. *Gall-*C*-3' und *Gall-*C*-5'), 164.7 (q, COOR), 167.1 (q, COOR).

M(C ₆₉ H ₆₂ O ₁₄) = 1115.24	Ber.	C 74.31%	H 5.60%
	Gef.	C 74.04%	H 5.68%.

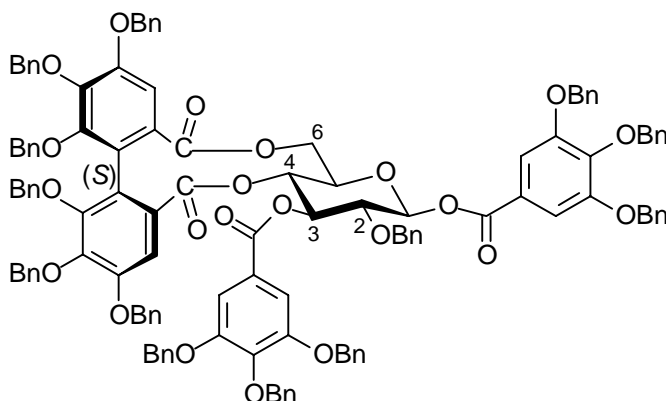
UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 282 nm (3.89).

MS (ESI/Aceton): 1137.5 (67) [(M + Na)⁺], 953.9 (94), 909.8 (100), 625.6 (39), 517.5 (29), 360.5 (29), 306.3 (18), 242.3 (23), 158.1 (82), 100.1 (54).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 cm⁻¹ (OH-Valenz), 3271 (OH-Valenz), 3069 (aromat. CH-Valenz), 3022 (aromat. CH-Valenz), 2924 (aliphat. CH-Valenz), 2862 (aliphat. CH-Valenz), 1740 (CO-Valenz, Ester), 1724 (CO-Valenz, Ester), 1590 (aromat. CC-Valenz), 1502 (aromat. CC-Valenz), 1455, 1424, 1383, 1336, 1202 (CO-Valenz, Ether), 1119 (CO-Valenz, Ether), 1072, 995, 756, 731, 690.

Drehwert: [α]_D²¹ = +21.6 ° (c = 1.07, CH₂Cl₂).

5.2.23. Synthese von (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-3-*O*-(3,4,5-tri-*O*-benzylgalloyl)-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenyl]- β -D-glucopyranosid (69**)**



69

0.42 g (0.48 mmol) (*S*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (**19**), 0.54 g (0.48 mmol) (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-3-*O*-(3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl)- β -D-glucopyranosid (**68**), 0.77 g (3.72 mmol, 1.3 eq) DCC und 0.45 g (3.72 mmol, 1.3 eq) DMAP werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und 24 h unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (Reaktionskontrolle dünnschichtchromatographisch) wird der ausgefallene Cyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der dabei erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt. Man erhält das cyclische Veresterungsprodukt **69** nach Trocknung im Vakuum in Form eines farblosen Feststoffes.

$R_{f,69}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0.53$.

Ausbeute: 0.75 g (0.38 mmol, 79%).

Schmelzbereich: 58-65 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.94 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.04 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 4.27 (dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 4.51 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.8$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.59 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.6$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.75 (d, $J_{\text{gem.}} = 11.0$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.82-5.21 (m, 23 H, OCH_2Ph), 5.29-5.39 (m, 2 H), 5.68 (t, 1 H), 6.07 (d, $J_{1,2} = 7.7$ Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 6.85-7.51 (m, 71 H, Ar-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 63.8 (s, Gluc-*C*-6), 70.9 (t), 71.7 (s, OCH_2Ph), 71.9 (s, OCH_2Ph), 72.7 (t), 74.9 (t), 75.4 (s, OCH_2Ph), 75.7 (s, OCH_2Ph), 75.7 (s, OCH_2Ph), 76.0 (s, OCH_2Ph), 79.0 (t), 95.3 (t, Gluc-*C*-1), 108.1 (t), 108.5 (t), 110.1 (t), 110.2 (t), 124.1 (q), 124.2 (q), 124.4 (q), 125.1 (q), 128.0 (t), 128.2 (t), 128.5 (t), 128.6 (t), 128.7 (t), 128.7 (t),

128.8 (t), 128.9 (t), 129.0 (t), 129.1 (t), 129.1 (q), 129.2 (t), 129.4 (q), 130.3 (q), 136.9 (q), 137.1 (q), 137.5 (q), 137.9 (q), 138.0 (q), 138.1 (q), 138.2 (q), 138.3 (q), 140.3 (q), 143.5 (q), 143.9 (q), 144.9 (q), 145.3 (q), 152.8 (q), 153.0 (q), 153.1 (q), 153.2 (q), 153.3 (q), 164.6 (q, COOR), 166.1 (q, COOR), 167.8 (q, COOR), 168.0 (q, COOR).

$M(C_{125}H_{104}O_{22}) = 1958.19$ Ber. C 76.67% H 5.35%
Gef. C 76.66% H 5.42%.

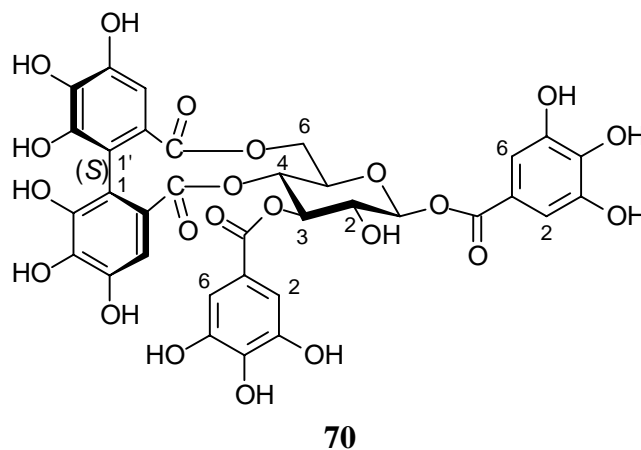
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 285 nm (4.03).

MS (ESI, Aceton/ H_2O 90:10): m/z (%) = 1980.9 (100) $[(M + Na)^+]$ (Molekülpeak für mittleres Formelgewicht), 1979 (64) $[(M + Na)^+]$ (Molekülpeak für nominales Formelgewicht), 1660.5 (8), 1425.0 (6), 1042.1(4), 866.0 (5), 713.7 (6), 581.5 (9), 431.5 (5), 224.2 (12).

IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 3091\text{ cm}^{-1}$, 3069 (aromat. CH-Valenz), 3033 (aromat. CH-Valenz), 2929 (aliph. CH-Valenz), 2872 (aliph. CH-Valenz), 1750 (CO-Valenz, Ester), 1590 (aromat. CC-Valenz), 1558, 1502 (aromat. CC-Valenz), 1460, 1424, 1372, 1336, 1197 (CO-Valenz, Ether), 1098 (CO-Valenz, Ether), 1005, 912, 700.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -15.0^\circ$ ($c = 1.15$, CH_2Cl_2).

5.2.24. Synthese von Galloyl 3-O-galloyl-4,6-O-[(S)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenyl]- β -D-glucopyranosid (70)



Eine Suspension aus 0.70 g (0.36 mmol) (3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl) 2-*O*-benzyl-(3,4,5-Tri-*O*-benzylgalloyl)-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenyl]- β -D-glucopyranosid (**69**) und 400 mg Hydrierkatalysator Pd/C (10%ig) in 45 ml abs. THF wird dreimal kräftig mit Argon gespült. Anschließend wird 48 h lang langsam H_2 durch den Reaktionsansatz geleitet und unter Rückfluss erhitzt (Umsatzkontrolle dünnschichtchromatographisch). Nach beendeter Reaktion lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und filtriert die Suspension über Celite. Die

Celite wird mit 50 ml Aceton gewaschen und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das dabei erhaltene Rohprodukt wird dickschichtchromatographisch (reverse phase, H₂O:MeOH 5:1) gereinigt. Man erhält den Naturstoff Galloyl 3-*O*-galloyl-4,6-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]-β-D-glucopyranosid (**70**)^[48, 49, 50] in Form eines rotbraunen Feststoffes.

R_{f,70} (EtOAc/H₂O/HCOOH 18:1:1) = 0.49.

Ausbeute: 45 mg (0.057 mmol, 69%).

Zersetzungspunkt: 178 °C.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆/D₂O): δ [ppm] = 3.82 (d, *J*_{gem.} = 13.2 Hz, 1 H, Gluc-*H*-6), 3.99 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 9.2 Hz 1 H, Gluc-*H*-2), 4.35 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 9.9 Hz, 1 H, Gluc-*H*-5), 5.06 (t, *J* = 9.9 Hz, 1 H, Gluc-*H*-4), 5.30 (dd, *J*_{6,5} = 6.5 Hz, *J*_{gem.} = 13.4 Hz, 1 H, Gluc-*H*-6), 5.48 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H, Gluc-*H*-3), 5.90 (d, *J*_{1,2} = 8.2 Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 6.47 (s, 1 H, HHDP-*H*), 6.62 (s, 1 H, HHDP-*H*-5 bzw. HHDP-*H*-5'), 7.04 (s, 2 H, Gall-*H*-5 bzw. Gall-*H*-5'), 7.21 (s, 2 H, Gall-*H*-5 bzw. Gall-*H*-5').

¹³C-NMR (50 MHz, Aceton-d₆/D₂O): δ [ppm] = 62.8 (s, Gluc-*C*-6), 70.3 (t, Gluc-*C*-4), 71.9 (t, Gluc-*C*-2), 72.4 (t, Gluc-*C*-5), 75.2 (t, Gluc-*C*-3), 95.4 (t, Gluc-*C*-1), 107.4 und 107.5 (t, HHDP-*C*-5 und HHDP-*C*-5'), 109.7 und 109.8 (t, Gall-*C*-2 und Gall-*C*-6 bzw. Gall-*C*-2' und Gall-*C*-6'), 115.4 (q), 115.5 (q), 119.9 (q), 120.7 (q), 125.5 (q), 126.0 (q), 136.0 (q), 136.1 (q), 138.5 (q), 139.2 (q), 144.1 (q), 144.7 (q), 144.75 (q), 145.4 (q), 145.7 (q), 165.1 (q, COOR), 166.5 (q, COOR), 167.5 (q, COOR), 167.9 (q, COOR).

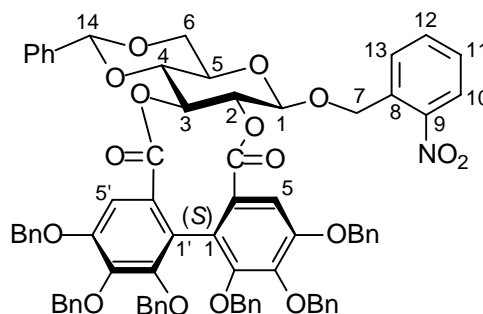
UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 303 nm (4.33), Lit.^[48] λ_{max} (MeOH) = 275 nm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3340 cm⁻¹ (OH-Valenz), 3005 (aromat. CH-Valenz), 2956, 2924 (aliph. CH-Valenz), 2873, 2852 (aliph. CH-Valenz), 1701 (CO-Valenz, Ester), 1616, 1448, 1429, 1354, 1319, 1205 (CO-Valenz, Phenole), 1036 (CO-Valenz, Ester), 754.

Drehwert : [α]_D²² = -10.6 ° (c = 0.70, MeOH), Lit.^[49] [α]_D = +24° (c = 1.0, MeOH), Lit.^[48]

[α]_D²⁷ = -60 ° (c = 0.61, MeOH).

5.2.25. Synthese von *o*-Nitrobenzyl 4,6-*O*-benzyliden-2,3-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzzyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**71**)

**71**

1.09 g (1.24 mmol) (*S*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzzyloxy-6,6'-diphensäure (**19**), 0.50 g (1.24 mmol) *o*-Nitrobenzyl 4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**47**), 0.66 g (3.22 mmol, 1.3 eq) DCC und 0.39 g (3.22 mmol, 1.3 eq) DMAP werden in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst und 24 h unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt (Umsatzkontrolle dünnschichtchromatographisch). Nach beendeter Reaktion wird der Reaktionslösung H₂O (50 ml) zugeetzt und die wässrige Phase viermal mit CH₂Cl₂ (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der dabei erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/CHCl₃, 70:30) gereinigt. Man erhält das cyclische Veresterungsprodukt (**71**) nach Trocknung im Vakuum in Form eines blassgelben Feststoffes.

R_{f71} (CH₂Cl₂/CHCl₃, 70:30) = 0.50.

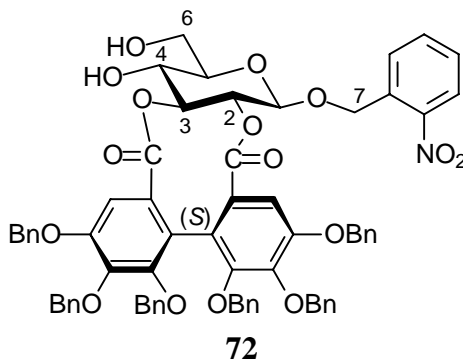
Ausbeute: 1.13 g (0.91 mmol, 73%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.72–3.79 (m, 1 H, H-5), 3.94–4.08 (m, 2 H, H-4, H-6), 4.54 (dd, $J_{6,5}$ = 4.6 Hz, $J_{gem.}$ = 10.5 Hz, 1 H, H-6), 4.75 (d, $J_{gem.}$ = 10.8 Hz, 2 H, H-7), 4.86–5.33 (m, 14 H, H-1, H-2, OCH₂Ph), 5.58 (t, $J_{3,2}$ = 9.5 Hz, $J_{3,4}$ = 9.5 Hz, 1 H, H-3), 5.70 (s, 1 H, H-14), 7.08–7.82 (m, 40 H, HBDP-*H*-5, HBDP-*H*-5', H-11, H-12, H-13, Ar-*H*), 8.12 (d, $J_{10,11}$ = 7.6 Hz, 1 H, H-10).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 64.8 (s, Gluc-C-6), 66.7 (s, Gluc-C-7), 67.7 (t, Gluc-C-5), 69.0 und 69.3 (s, OCH₂Ph), 71.7 und 72.2 (s, OCH₂Ph), 75.8, 75.9 und 76.4 (s, OCH₂Ph), 76.2 (t, Gluc-C-3), 76.4 (d, Gluc-C-2), 77.8 (t, Gluc-C-4), 100.8 (t, Gluc-C-1), 102.2 (t, C-14), 107.4 und 107.6 (d, HBDP-C-5 und HBDP-C-5'), 122.5 und 122.7 (s, HBDP-C-1 und HBDP-C-1'), 125.5 (t, C-10), 126.9, 127.99, 128.18, 128.24, 128.31, 128.45, 128.47, 128.53, 128.68, 128.87, 129.02, 129.48 und 130.29 (d, C-11, C-13 und Ar-C), 131.42 (s),

132.93 (d), 134.02 (t, C-12), 136.9 (q), 137.1 (q), 138.0 (q), 138.10 (q), 144.8 und 144.9 (s, HBDP-C-3 und HBDP-C-3'), 148.4 (q, C-9), 152.95 (q), 153.0 (q), 153.2 und 153.3 (s, HBDP-C-2, HBDP-C-2', HBDP-C-4 und HBDP-C-4'), 168.1 (q, COOR), 168.7 (q, COOR).

5.2.26. Synthese von *o*-Nitrobenzyl 2,3-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**72**)



Eine Lösung, bestehend aus 1.11 g (0.89 mmol) *o*-Nitrobenzyl 4,6-*O*-benzyliden-2,3-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**71**) in 40 ml THF, wird bei 60 °C langsam mit 40 ml einer 2 N Salzsäure versetzt. Nach beendeter Zugabe wird der Reaktionsansatz 8 h lang bei 78 °C leicht zum Sieden gebracht (Umsatzkontrolle dünnschichtchromatographisch). Nach Beendigung der Reaktion lässt man den Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abkühlen und neutralisiert vorsichtig mit gesättigter NaHCO₃-Lösung. Anschließend extrahiert man viermal mit je 50 ml CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Die Reinigung des dabei erhaltenen Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel (CH₂Cl₂/Et₂O 99:1). Man erhält das 4,6-Diolderivat **72** in Form eines blassgelben Feststoffes.

R_{f,72} (CH₂Cl₂/Et₂O 10:1) = 0.25.

Ausbeute: 0.91 (0.79 mmol, 89%), Lit.^[80] 86%.

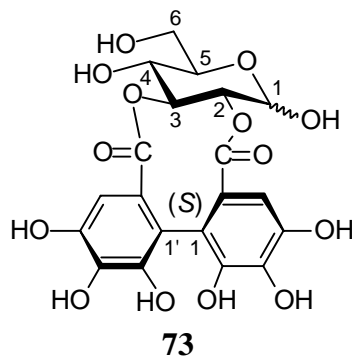
Schmelzpunkt: 91-93 °C, Lit.^[80] 90-92 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.50-3.54 (m, 1 H, Gluc-*H*-5), 4.01-4.15 (m, 3 H, Gluc-*H*-4, Gluc-*H*-6), 4.65 (s, 1 H, OCH₂Ph), 4.72 (d, *J* = 2.7, 1 H), 4.77 (d, *J* = 2.7, 1 H), 4.89 (d, *J*_{1,2} = 5.0 Hz, 1 H, Gluc-*H*-1), 4.93-5.40 (m, 14 H, OCH₂Ph, H-7), 7.08-7.70 (m, 33 H, Ar-*H*), 8.05 (d, *J*_{10,11} = 7.7 Hz, 1 H, H-10).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 62.4 (s, Gluc-C-6), 68.3 (t, Gluc-C-4), 69.1 (s, C-7), 71.7 (s, OCH_2Ph), 75.76 (t, Gluc-C-2), 75.8 und 76.0 (s, OCH_2Ph), 76.5 (t, Gluc-C-5), 79.9 (t, Gluc-C-3), 100.2 (t, Gluc-C-1), 107.6 (t, HBDP-C-5 und HBDP-C-5'), 122.4 und 122.7 (q, HBDP-C-1 bzw. HBDP-C-1'), 125.4 (t, C-10), 128.0 (t), 128.1 (t), 128.2 (t), 128.3 (t), 128.46 (t), 128.5 (t), 128.7 (t), 128.8 (t), 128.9 (t), 129.0 (t), 129.04 (q), 129.2 (q), 129.4 (t), 129.5 (q), 130.4 (t), 132.9 (q), 133.9 (t), 136.9 (q), 137.1 (q), 138.0 (q), 138.1 (q), 144.7 (q), 144.9 (q), 148.6 (q, C-9), 152.95 (q), 153.0 (q), 153.2 (q), 153.3 (q), 168.2 (q, COOR), 169.4 (q, COOR).

MS (ESI/Aceton): m/z (%) = 1180.5 (100) $[(\text{M} + \text{Na})^+]$, 953.9 (16) $[(\text{M} + \text{H} + \text{Na})^+ - \text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2) - \text{C}_7\text{H}_7]$, 865.9 (14), 669.6 (6), 561.6 (5), 431.5 (43), 247.2 (64), 185.1 (9).

5.2.27. Synthese von 2,3-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]-D-glucopyranosid (**73**)



Eine Suspension aus 0.20 g (0.17 mmol) *o*-Nitrobenzyl 2,3-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**72**) und 200 mg Hydrierkatalysator Pd/C (10%ig) in 15 ml abs. THF wird dreimal kräftig mit Argon gespült. Anschließend wird 10 h lang kräftig H_2 durch den Reaktionsansatz geleitet und unter Rückfluss erhitzt (Umsatzkontrolle dünn-schichtchromatographisch). Nach beendeter Reaktion lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und filtriert das Reaktionsgemisch über Celite. Die Celite wird noch mit 50 ml Aceton gespült. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird dickschichtchromatographisch gereinigt (reverse phase, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:2). Nach Eluierung des Produktes mit Aceton, Entfernung des Lösungsmittels und Trocknung im Vakuum erhält man den Naturstoff 2,3-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxydiphenoyl]-D-glucopyranosid (**73**)^[56,81, 82] in Form eines blassgelblichen Feststoffes.

$R_{f,73}$ (EtOAc/ H_2O /HCOOH 20:10:10) = 0.76.

rührt. Nach Beendigung der Reaktion (Reaktionskontrolle dünnschichtchromatographisch) wird der ausgefallene Cyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der dabei erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt. Man erhält das cyclische Veresterungsprodukt **74** in Form eines blassgelben Feststoffes (Ausbeute: 0.55 g, 0.27 mmol, 60%).

Methode B (Tetrol-Methode):

0.56 g (0.63 mmol, 1 eq) (*S*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzyl oxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (**19**), 0.10 g (0.32 mmol) *o*-Nitrobenzyl β -D-glucopyranosid (**46**), 0.30 g (1.45 mmol, 1.3 eq) und 0.18 g (1.45 mmol, 1.3 eq) DMAP werden in 10 ml abs. Dichlormethan 24 h unter Rückfluss gerührt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle dünnschichtchromatographisch) wird der entstandene Cyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt. Man erhält das *o*-Nitrobenzyl 2,3;4,6-di-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzyl oxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**74**) nach Trocknung im Vakuum in Form eines blassgelben Feststoffes (Ausbeute: 0.76 g, 0.38 mmol, 60%).

R_f **74** (CH_2Cl_2) = 0.72.

Schmelzbereich: 87-93 °C.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.11-4.17 (m, 2 H), 4.60 (s, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 4.67 (d, J = 8.9, 1 H), 4.71 (d, J = 8.7, 1 H), 4.79-4.89 (m, 5 H), 4.93-5.52 (m, 22 H), 6.80 (s, 1 H, Ar-*H*), 6.92-7.56 (m, 64 H, Ar-*H*), 7.68 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, Ar-*H*), 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1 H, Ar-*H*), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, Ar-*H*).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 63.5 (s, Gluc-C-6), 69.3 (s, C-7), 69.6 (t), 71.1 (s), 71.6 (s), 72.6 (s), 72.8 (t), 75.3 (s), 75.7 (s), 76.0 (s), 76.1 (t), 77.0 (t), 100.6 (t, Gluc-C-1), 107.7 und 108.7 (t, HBDP-C-5 bzw. HBDP-C-5'), 122.1 (q), 122.5 (q), 124.1 (q), 124.2 (q) (HBDP-C-1 bzw. HBDP-C-1'), 125.4 (t), 127.0 (q), 128.0 (t), 128.09 (q), 128.1 (t), 128.22 (t), 128.24 (q), 128.4 (t), 128.5 (t), 128.52 (t), 128.6 (t), 128.7 (t), 128.87 (q), 128.9 (t), 129.0 (t), 129.03 (q), 129.1 (t), 129.2 (q), 129.4 (q), 129.5 (t), 130.2 (t), 133.0 (q), 134.1 (t), 136.5 (q), 136.77 (q), 136.8 (q), 137.0 (q), 137.8 (q), 137.9 (q), 137.96 (q), 138.0 (q), 138.1 (q), 138.7 (q), 144.7 (q), 144.8 (q), 145.1 (q), 145.2 (q), 148.4 (q), 152.7 (q), 152.8 (q), 152.9 (q), 153.0 (q), 153.2 (q), 153.2 (q), 167.4 (q, COOR), 167.7 (q, COOR), 167.8 (q, COOR), 169.0 (q, COOR).

$M(C_{125}H_{101}NO_{24}) = 2001.17$

Ber.	C 75.02%	H 5.09%	N 0.70%
Gef.	C 74.30%	H 5.31%	N 0.80%.

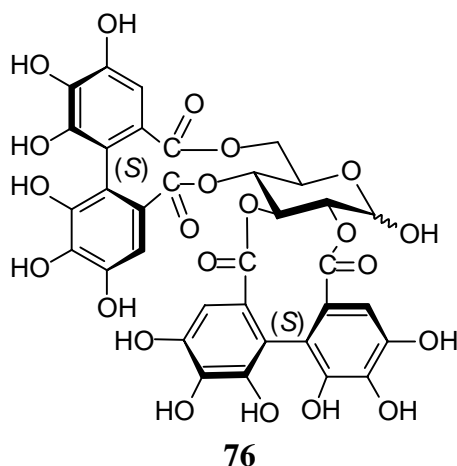
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($lg \epsilon$) = 285 nm (3.92).

MS (ESI, Aceton): m/z (%) = 2023.9 (100) $[(M + Na)^+]$, 537.6 (9), 413.5 (64).

IR (CCl_4): $\tilde{\nu}$ = 3095 cm^{-1} , 3069 (aromat. CH-Valenz), 3038 (aromat. CH-Valenz), 2940 (aliph. CH-Valenz), 2872 (aliph. CH-Valenz), 1755 (CO-Valenz, Ester), 1595 (aromat. CC-Valenz), 1533 (aromat. CC-Valenz), 1455, 1414, 1367, 1341, 1176 (CO-Valenz, Ether), 1098 (CO-Valenz, Ether), 1010, 695.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -47.1^\circ$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2).

5.2.29. Synthese von 2,3;4,6-Di-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**76**) (*Pedunculagin*)



Eine Suspension aus 323 mg (0.16 mmol) *o*-Nitrobenzyl 2,3;4,6-di-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**74**) und 350 mg Hydrierkatalysator Pd/C (10%ig) in 15 ml abs. THF wird dreimal kräftig mit Argon gespült. Anschließend wird unter Rühren 24 h lang langsam bei Raumtemperatur H_2 durch den Reaktionsansatz geleitet (Umsatzkontrolle dünnschichtchromatographisch). Nach beendeter Reaktion wird die Suspension über Celite filtriert. Die Celite wird mit 50 ml Aceton gewaschen und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das dabei erhaltene Rohprodukt wird dickschichtchromatographisch (reverse phase, $H_2O/MeOH$ 90:10) gereinigt. Man erhält den Naturstoff 2,3;4,6-Di-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]-D-glucopyranosid (*Pedunculagin*) (**76**)^[20,55] in Form eines leicht gelblichen Feststoffes.

$R_{f,76}$ (EtOAc/H₂O/HCOOH 18:1:1) = 0.35.

Ausbeute: 82 mg (0.10 mmol, 65%).

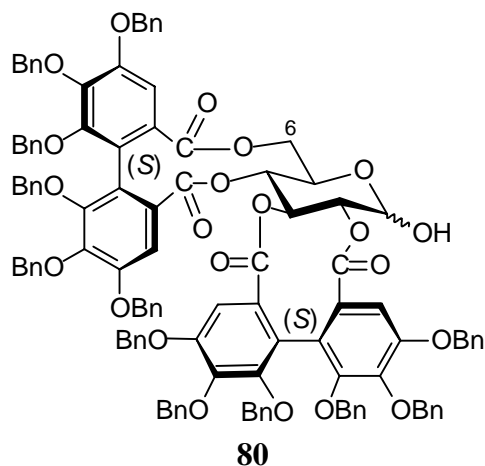
¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆/D₂O): δ [ppm] = 3.48-3.61 (m), 4.14-4.22 (m), 4.29 (t, J = 7.0 Hz), 4.52-4.59 (m), 4.78-4.84 (m), 5.00-5.05 (m), 5.16-5.30 (m), 5.38-5.45 (m), 6.30 (s, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H).^[85]

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-d₆/D₂O): δ [ppm] = 62.4 (s, Gluc-C-6), 63.8 (s, Gluc-C-6), 67.4 (t), 69.8 (t), 70.2 (t), 72.5 (t), 75.80 (t), 76.1 (s), 77.9 (t), 78.4 (t), 91.7 (t, Gluc-C-1 α), 95.4 (t, Gluc-C-1 β), 107.4 (t), 107.5 (t), 107.7 (t), 107.8 (t), 108.3 (t), 114.7 (q), 115.0 (q), 115.1 (q), 116.0 (q), 116.1 (q), 116.3 (q), 125.9 (q), 126.0 (q), 126.1 (q), 126.37 (q), 126.4 (q), 126.5 (q), 126.6 (q), 126.7 (q), 136.8 (q), 136.61 (q), 136.57 (q), 136.4 (q), 136.3 (q), 144.5 (q), 144.6 (q), 144.7 (q), 145.3 (q), 145.4 (q), 145.46 (q), 145.5 (q), 168.5 (q, 2 \times COOR), 168.7 (q, COOR), 168.8 (q, COOR), 169.3 (q, COOR), 169.5 (q, COOR), 169.97 (q, COOR), 170.0 (q, COOR).^[83,85,86]

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3353 cm⁻¹ (OH-Valenz), 2960, 2929 (aliph. CH-Valenz), 2878, 2857 (aliph. CH-Valenz), 1745 (CO-Valenz, Ester), 1626 (aromat. CC-Valenz), 1517, 1450 (aromat. CC-Valenz), 1352, 1222, 1181 (CO-Valenz, Ether), 1041 (CO-Valenz, Ether), 1016.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +60.5° (c = 0.70, MeOH), Lit.^[57] $[\alpha]_D^{22}$ = +100.0° (c = 1.0, MeOH).

5.2.30. Synthese von 2,3;4,6-Di-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**80**)



0.56 g (0.28 mmol) *o*-Nitrobenzyl 2,3;4,6-di-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**74**) werden in 150 ml THF, 150 ml Ethanol und 1 ml Wasser gelöst. Die Reaktionslösung wird 6 h unter Argon-Atmosphäre in einer PYREX-Apparatur mit UV-Licht

($\lambda = 320 \text{ nm}$) bestrahlt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle dünnsschichtchromatographisch) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der dabei erhaltene ölige Rückstand wird über Kieselgel säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100:5) gereinigt. Dabei wird das 2,3;4,6-Di-*O*-[(*S*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyloxydiphenyl]-D-glucopyranosid (**80**) nach Trocknung im Vakuum als leicht gelblicher Feststoff erhalten.

$R_{f,80}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100:5) = 0.32.

Ausbeute: 0.34 (0.18 mmol, 65%).

Schmelzbereich: 116-120 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.95-4.20 (m, 3 H), 4.56-5.49 (m, 27 H), 5.70 (t, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1 H), 5.90 (s_{br} , OH), 6.75 (s, 1 H, HBDP-*H*-5), 6.94 (s, 1 H, HBDP-*H*-5), 6.95 (s, 1 H, HBDP-*H*-5), 7.02-7.50 (m, 61 H, Ar-*H*).

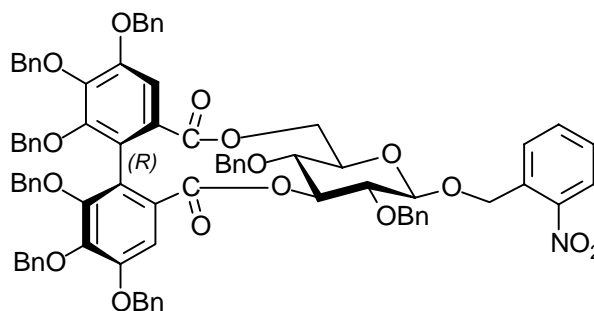
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 63.6 (s, Gluc-C-6), 67.7 (t), 68.8 (s), 69.5 (s), 69.6 (t), 70.0 (t), 71.3 (s), 71.9 (s), 72.7 (t), 74.5 (t), 75.1 (t), 75.3 (s), 75.5 (s), 75.8 (s), 76.0 (s), 76.1 (s), 77.9 (t), 83.6 (t), 91.6 (t, Gluc-C-1 α), 95.4 (t, Gluc-C-1 β), 107.4 (t), 107.6 (t), 108.3 (t), 116.4 (q), 120.9 (q), 121.1 (q), 121.6 (q), 123.3 (q), 123.4 (q), 124.3 (q), 124.7 (q), 124.8 (q), 125.16 (q), 125.24 (q), 126.2 (q), 126.5 (t), 127.3 (q), 127.5 (q), 127.9 (t), 128.1 (t), 128.3 (t), 128.42 (q), 128.45 (t), 128.6 (t), 128.75 (t), 128.8 (t), 128.9 (t), 129.1 (t), 129.2 (t), 131.5 (t), 134.3 (t), 136.0 (q), 136.3 (q), 136.4 (q), 136.5 (q), 137.2 (q), 137.25 (q), 137.3 (q), 137.6 (q), 140.8 (q), 141.9 (q), 142.06 (q), 142.14 (q), 142.3 (q), 142.4 (q), 142.5 (q), 145.0 (q), 145.1 (q), 145.3 (q), 145.5 (q), 146.9 (q), 147.0 (q), 167.8 (q, COOR, α/β), 167.9 (q, COOR, β), 168.0 (q, COOR, β), 168.1 (q, COOR, α), 168.2 (q, COOR, α), 168.3 (q, COOR, β), 169.1 (q, COOR, α), 169.2 (q, COOR, β).

UV (CH_2Cl_2): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 282 nm (4.11).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3503 \text{ cm}^{-1}$ (OH-Valenz), 3095, 3064 (aromat. CH-Valenz), 3038 (aromat. CH-Valenz), 2950 (aliphat. CH-Valenz), 2872 (aliphat. CH-Valenz), 1755, 1744 und 1734 (CO-Valenz, Ester), 1605 (aromat. CC-Valenz), 1497 (aromat. CC-Valenz), 1460, 1434, 1372, 1347, 1176 (CO-Valenz, Ether), 1078 (CO-Valenz, Ether), 1031, 912, 845, 741, 695.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = +29.5^\circ$ ($c = 1.02$, CH_2Cl_2).

5.2.31. Synthese von *o*-Nitrobenzyl 3,6-*O*-[(*R*)-2,2',3,3',4,4'-hexabenzoyldiphenoyl]- β -D-glucopyranosid (**85**)

**85**

0.37 g (0.42 mmol) (*R*)-2,2',3,3',4,4'-Hexabenzoyloxydiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (**19**), 0.21 g (0.42 mmol) *o*-Nitrobenzyl 2,4-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid (**60**), 0.24 g (1.09 mmol, 1.3 eq) DCC und 0.13 g (1.09 mmol, 1.3 eq) DMAP werden in 8 ml abs. Dichlormethan gelöst und 24 h unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (Reaktionskontrolle dünnschichtchromatographisch) wird der ausgefallene Cyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der dabei erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel (CH₂Cl₂) gereinigt. Man erhält das cyclische Veresterungsprodukt **85** nach Trocknung im Vakuum in Form eines farblosen Feststoffes.

$R_{f,85}$ (CH₂Cl₂) = 0.37.

Ausbeute: 0.29 g (0.22 mmol, 52%).

Schmelzbereich: 73-79 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.40-3.54 (m), 3.66-3.72 (m), 3.95-4.09 (m), 4.23-4.67 (m), 4.77-5.30 (m), 5.40-5.45 (m), 6.65-6.69 (m, Ar-*H*), 6.91-7.64 (m, Ar-*H*), 7.72-7.76 (m, Ar-*H*), 7.96-8.06 (m, Ar-*H*).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 61.3 (s), 64.0 (s), 68.1 (s), 71.1 (s), 71.5 (s), 72.9 (t), 74.7 (s), 75.0 (s), 75.2 (s), 75.5 (s), 75.8 (s), 76.8 (t), 77.2 (t), 81.9 (t), 103.1 (t, Gluc-C-1), 111.2 (t), 112.3 (t), 125.0 (q), 125.1 (t), 127.4 (q), 127.5 (t), 127.7 (t), 127.8 (t), 128.0 (t), 128.1 (t), 128.2 (t), 128.3 (t), 128.4 (t), 128.7 (t), 128.7 (t), 128.9 (q), 129.0 (t), 129.1 (t), 134.0 (t), 137.0 (q), 137.1 (q), 137.6 (q), 138.0 (q), 151.4 (q), 152.1 (q), 152.4 (q), 167.0 (q, COOR), 167.7 (q, COOR).

M(C ₈₃ H ₇₁ NO ₁₆) = 1338.47	Ber.	C 74.48%	H 5.35%	N 1.05%
	Gef.	C 73.18%	H 5.68%	N 0.57%.

6. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl-Rest
Ar	Aryl-Rest
Bu ₂ BOTf	Dibutylboryltriflat
Bn	Benzyl-Rest
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
dd	Dublett vom Dublett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett
dt	Dublett vom Triplett
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
eq	Äquivalente
Et	Ethyl-Rest
EtOAc	Ethylacetat
Gall	Galloyl-Rest
*Gall	3,4,5-Tri- <i>O</i> -benzylgalloyl-Rest
gem.	geminal
Gluc	Glucose
HBODS	Hexabenzoyloxydiphenylsäure
HHDP	Hexahydroxydiphenoyl
HHDPs	Hexahydroxydiphenylsäure
kat.	katalytisch
m	Multipllett
Me	Methyl-Rest
MHz	Mega Hertz
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
p	primär, primäres C-Atom
PDC	Pyridiniumdichromat
q	quartär, quartäres C-Atom
<i>rac.</i>	racemisch
s	sekundär, sekundäres C-Atom
t	tertiär, tertiäres C-Atom

<i>tert</i>	tertiär
vic.	vicinal

7. Literaturverzeichnis

- [1] I. Hirono, *Bioactive Molecules - volume 2 - Naturally Occurring Carcinogens of Plant Origin - Toxicology, Pathology and Biochemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1987**, 161-166.
- [2] Y. Kashiwada, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, J.-J. Chang, K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 1033-1043.
- [3] L.-L. Yang, Ch.-Ch. Wang, K.-Y. Yen, T. Yoshida, T. Hatano, T. Okuda, *Basic Life Sciences, Plant Polyphenols 2: Chemistry, Biology, Pharmacology, Ecology*, **1999**, 66, 615-628.
- [4] H. Nakashima, T. Murakami, N. Yamamoto, H. Sakagami, S.-I. Tanuma, T. Hatano, T. Yoshida, T. Okuda, *Antiviral Research*, **1992**, 18, 91-103.
- [5] K. Khanbabaee, T.v. Ree, *Nat. Prod. Rep.*, **2001**, 18, 641-649.
- [6] E. Haslam, *Plant polyphenols - Vegetable tannins revisited - Chemistry and pharmacology of natural products*, Cambridge University Press, Great Britain, **1989**.
- [7] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.*, **1978**, 90, 556-557.
- [8] K. Khanbabaee, K. Lötzerich, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 10725-10732.
- [9] E. A. Haddock, R. K. Gupta, S. M. K. Al-Shafi, E. Haslam, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1982**, 2515-2524.
- [10] L. J. Porter, Tannins in: *Methods in Plant Biochemistry - Plant Phenolics*, Series Editors: P. M. Dey, J. B. Harborne, Academic Press Limited London, Great Britain, **1989**, 389-419.
- [11] K. S. Feldman, A. Sambandam, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8171-8178.
- [12] T. Tanaka, H.-H. Tong, Y.-M. Xu, K. Ishimaru, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, 40, 2975-2980.
- [13] T. Tanaka, G.-I. Nonaka, M. Ishimatsu, I. Nishioka, I. Kouno, *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, 49, 486-487.
- [14] St. Quideau, K. S. Feldman, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 475-503.
- [15] K. Lötzerich, *Totalsynthesen biologisch wirksamer, enantiomerenreiner Naturstoffe aus der Klasse der Gallo- und Ellagitannine*, Dissertation, Uni-GH Paderborn, **1998**.
- [16] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.*, **1978**, 90, 602-615.
- [17] T. Itoh, J.-I. Chika, S. Shirakami, H. Ito, T. Yoshida, Y. Kubo, J.-I. Uenishi, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3700-3705.
- [18] K. Khanbabaee, T. v. Ree, *Synthesis*, **2001**, 11, 1585-1610.
- [19] H. Nishimura, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 1741-1749.

- [20] K. S. Feldman, S. M. Ensel, R. D. Minard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1742-1745;
K. S. Feldman, R. S. Smith, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2606-2612.
- [21] K. S. Feldman, M. D. Lawlor, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7396-7414.
- [22] K. Khanbabaee, C. Schulz, K. Lötzerich, *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 1367-1368.
- [23] K. Khanbabaee, K. Lötzerich, M. Borges, M. Großer, *J. Prakt. Chem.*, **1999**, *341*, 159-166.
- [24] O. Th. Schmidt, H. Voigt, W. Puff, R. Köster, *Liebigs Ann. Chem.*, **1954**, *586*, 165-178.
- [25] T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2577-2580.
- [26] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, 1624-1672.
- [27] U. Zehavi, B. Amit, A. Patchornik, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2281-2285.
- [28] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1994**, 46-50.
- [29] St. Hanessian, *Preparative Carbohydrate Chemistry*, St. Hanessian, Kap. 3, M. Dekker, New York, **1997**, 53-67.
- [30] L. Jiang, T.-H. Chan, *Tetrahedron Letters*, **1988**, *39*, 355-358.
- [31] C. J. Cavallito, J. S. Buck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, *65*, 2140-2142.
- [32] O. Th. Schmidt, A. Schach, *Liebigs Ann. Chem.*, **1951**, *571*, 29-41.
- [33] E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, VCH, 3. Aufl., Weinheim, **1993**, 132.
- [34] P. G. Gassman, W. N. Schenk, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 918-920.
- [35] O. Th. Schmidt, K. Demmler, *Liebigs Ann. Chem.*, **1954**, *586*, 179-193.
- [36] W. Königs, E. Knorr, *Ber. d. Dt. chem. Ges.*, **1901**, *34*, 957-981.
- [37] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1994**, 11.
- [38] H. K. Shaheer, *Modern methods in carbohydrate synthesis in: Frontiers in natural product research*, H. K. Shaheer, XVIII. Aufl., Harwood Academic, Amsterdam, **1996**, 225.
- [39] A. M. Heras-López, M.S. Pino-Gonzalez, F. Sarabia-Garcia, F. J. López-Herrera, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9630-9634.
- [40] A. Liptak, J. Imre, J. Hanrangi, P. Nanasi, *Carbohydr. Res.*, **1983**, *116*, 217-226.
- [41] M. Bols, H. C. Hansen, *Acta Chem. Scand.*, **1993**, *47*, 818-823.
- [42] P. Nanasi, A. Liptak, *Magy. Kem. Foly.*, **1974**, *80*, 217-225.
- [43] A. Liptak, I. Jodal, P. Nanasi, *Carbohydr. Res.*, **1975**, *44*, 1-11.

- [44] M. Oikawa, W.-C. Liu, Y. Nakai, S. Koshida, K. Fukase, S. Kusumoto, *Synlett*, **1996**, 1179-1180.
- [45] P. Garegg, H. Hultberg, St. Wallin, *Carbohydr. Res.*, **1982**, 108, 97-101.
- [46] C.F. Lane, *Chemical Reviews*, **1976**, 76, 773-797.
- [47] T. Yoshida, T. Nakazawa, T. Hatano, R.-C. Yang, L.-L. Yang, K.-Y. Yen, T. Okuda, *Phytochemistry*, **1994**, 37, 241-244.
- [48] A. M. D. El-Mousallamy, H. H. Barakat, A. M. A. Souleman, S. Awadallah, *Phytochemistry*, **1991**, 30, 3767-3768.
- [49] T. Yoshida, F.A. Ahmed, M.U. Memon, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, 39, 2849-2853.
- [50] T. Yoshida, H. Arioka, T. Fujita, X.-M. Chen, T. Okuda, *Phytochemistry*, **1994**, 37, 863-866.
- [51] A. A. Ahmend, T. Yoshida, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 246-253.
- [52] H. Sakagami, K. Asano, S.-I. Tanauma, T. Hatano, T. Yoshida, T. Okuda, *Anticancer Research*, **1992**, 12, 377-388.
- [53] T. Yoshida, T. Chou, A. Nitta, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, 39, 2247-2251.
- [54] T. Yoshida, Z.-X. Jin, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, 39, 49-54.
- [55] O. Th. Schmidt, L. Würtele, A. Harreus, *Liebigs Ann. Chem.*, **1965**, 690, 150-162.
- [56] M.-W. Lee, T. Tanaka, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *Phytochemistry*, **1992**, 31, 2835-2839.
- [57] S.-H. Lee, T. Tanaka, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *Phytochemistry*, **1990**, 29, 3621-3625.
- [58] H. Dong, S.-X. Chen, R.M. Kini, H.-X. Xu, *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 1356-1360.
- [59] Ch.-Y. Hong, Ch.-P. Wang, S.-S. Huang, F.-L. Hsu, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1995**, 47, 138-142.
- [60] Y. Kashiwada, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, K. J. H. Lee, I. Bori, *J. Pharm. Sci.*, **1993**, 82, 487-492.
- [61] R. K. Gupta, S. M. K. Al-Shafi, K. Layden, E. Haslam, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1982**, 2525-2534.
- [62] T. Hatano, Y. Ikegami, T. Shingu, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 2017-2022.
- [63] M. K. Seikel, W.E. Hillis, *Phytochemistry*, **1970**, 9, 1115-1128.
- [64] T. Okuda, Y. Kimura, T. Yoshida, T. Hatano, H. Okuda, S. Arichi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31, 1625-1631.

- [65] K. Miyamoto, N. Kishi, R. Koshiura, T. Yoshida, T. Hatano, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 814-822.
- [66] J. Hersovici, M.-J. Egron, K. Antonakis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1982**, 1967-1973.
- [67] S. Czernecki, C. Georgoulis, L. C. Stevens, K. Vijayakumaran, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 1699-1702.
- [68] O. Th. Schmidt, R. Lademann, *Liebigs Ann. Chem.*, **1951**, 571, 232-237.
- [69] O. Th. Schmidt, D. M. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.*, **1952**, 578, 25-30.
- [70] P. Grunwald, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1998**, 46, 853-857.
- [71] S.-H. Lee, T. Tanaka, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, B. Zhang, *Phytochemistry*, **1991**, 30, 1251-1253.
- [72] M. A. Nawwar, S. A. M. Hussein, I. Merfort, *Phytochemistry*, **1994**, 36, 793-798.
- [73] O. Th Schmidt, J. Schulz, H. Fiesser, *Liebigs Ann. Chem.*, **1967**, 706, 187-197.
- [74] O. Th Schmidt, F. Blinn, R. Lademann, *Liebigs Ann. Chem.*, **1952**, 576, 75-84.
- [75] O. Th. Schmidt, D. M. Schmidt, J. Herok, *Liebigs Ann. Chem.*, **1954**, 587, 67-80.
- [76] J. C. Jochims, G. Taigel, O.Th. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.*, **1968**, 717, 169-185.
- [77] Y. Kimura, H. Okuda, T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano, S. Arichi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31, 2497-2500.
- [78] R. O. Clinton, T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 85-87.
- [79] W.-P. Chan, P. H. Gross, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1369-1373.
- [80] K. Khanbabaee, K. Lötzerich, *Liebigs Ann. Chem.*, **1997**, 1571-1575.
- [81] T. Tanaka, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *J. Chem. Res. Miniprint*, **1985**, 6, 2001-2029.
- [82] G.-I. Nonaka, T. Tanaka, I. Nishioka, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1982**, 1067-1074.
- [83] T. Yoshida, T. Hatano, T. Okuda, M.U. Memon, T. Shingu, K. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 1790-1799.
- [84] J.-D. Su, T. Osawa, S. Kawakishi, M. Namiki, *Phytochemistry*, **1988**, 27, 1315-1320.
- [85] T. Hatano, T. Yoshida, T. Shingu, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 2995-2933.
- [86] Y.-M. Xu, T. Sakai, T. Tanaka, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, 39, 639-646.